

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Microangiopatía hemolítica : síndrome urémico hemolítico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana Villegas Martínez

DIRECTORES:

Domingo Espinós Pérez
Vicente Gilsanz García

Madrid, 2015

TP
1984
098

Ana Villegas Martínez



x-53-076997-1

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA. SINDROME UREMICO HEMOLITICO

Departamento de Patología Médica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1984



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 98/84

© Ana Villegas Martínez
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-17646-1984

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

MICROANGIOPATIA HEMOLÍTICA. SÍNDROME UREMICO HEMOLITICO

Ana Villegas Martínez

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA I (Prof. V.Gilsanz García)

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA II (Prof. D. Espinós Pérez)

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA.SINDROME UREMICO HEMOLITICO

Tesis presentada para la obtención del

Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

por Ana Villegas Martínez.

Dirigida por el Prof. V. Gilsanz García

Catedrático de Patología Médica I.

Co-dirigida por el Prof. D. Espinós Pérez

Catedrático de Patología Médica II.

Madrid, Septiembre de 1.982



HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS

DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

MADRID - 3

D. VICENTE GILSANZ GARCIA Y D.DOMINGO ESPINOS PEREZ, CATEDRATICOS DE LA
I Y II CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C A : Que D^a. ANA M^a. VILLEGAS MARTINEZ, ha realizado bajo
la dirección del Prof. Gilsanz y la Co-dirección del
Prof. Espinós, el trabajo de investigación titulado
"Microangiopatía Hemolítica. Síndrome Urémico Hemolít-
tico", al objeto de obtener el grado de Doctor en Me-
dicina. Revisado queda conforme para su presentación
a tal fin.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firman
el presente certificado en Madrid, a cinco de Julio
de mil novecientos ochenta y dos.

[Firma] *[Firma]*

A Paco.

A Reyes y Paula.

AGRADECIMIENTOS

A el Prof. V. Gilsanz García, director de esta tesis, por su ayuda y estímulo constantes, que han hecho posible la conclusión de este trabajo; por el cariño con que siempre me ha tratado a lo largo de los muchos años que llevo a su lado.

A el Prof. D. Espinós Pérez, co-director de esta tesis doctoral, el cuál me hizo ilusionarme por la Hematología, me transmitió alguno de sus múltiples conocimientos; con profundo agradecimiento por su constante ayuda en mi formación hematológica y por su imprescindible colaboración en la realización de este volumen.

A el Prof. J.L. Rebollar Mesa, por su eficaz y desinteresada ayuda en la elaboración y corrección de esta tesis.

A el Dr. J.L. Alvarez-Sala Walther, cuya ayuda incondicional y desinteresada ha contribuido a mejorar de forma definitiva este trabajo.

A el Dr. F. Calero Moreno, por su paciente y meticulosa ayuda en la revisión bibliográfica.

A todos mis compañeros del Servicio de Hematología y, en particular a la Dra. A. Escribá Polo, que efectuó los estudios de coagulación de todos los casos.

A el Prof. L. Diaz Flores, que realizó los estudios anatomopatológicos experimentales. A los Dres. G.González González, J. Blanco González y A. Martínez Martínez, por haberme orientado en la interpretación y comentarios de los hallazgos anatomopatológicos.

A el Prof. L. Berga de la Universidad Politécnica de Barcelona, que me facilitó las microfotografías de hematíes con el microscopio electrónico de barrido.

A los Dres. J. del Olmo Frias y L.E. Gallardo Polo, por su colaboración en los estudios isotópicos con Cr51.

A las auxiliares de Laboratorio de Hematología Srtas. L. Villar Blanco y M.C. José Viñas, sin cuya ayuda técnica no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Srta. Marisa de la Cruz Contador, por su rápido y eficaz trabajo mecanográfico y, al Sr. Antolín Casado Barroso, por la labor fotográfica.

A todos ellos, muchas gracias.

I N D I C E

	<u>Página</u>
Justificación del trabajo	1
Revisión bibliográfica.....	4
1.- Microangiopatía hemolítica	5
2.- Síndrome urémico hemolítico	12
3.- Púrpura trombótica trombocitopénica	17
4.- Interrelaciones entre ellas	24
Material y Métodos.....	28
1.- Tecnología empleada	29
2.- Estudios clínicos	47
- Enfermos estudiados	47
- Protocolo de recogida de datos	48
3.- Patrón experimental de producción de microangio- patía hemolítica	50
A. Estudios "in vitro"	51
B. Estudios "in vivo" en el animal de experi- mentación	61
Resultados	73
1.- Estudios clínicos en relación con la microangio- patía hemolítica	74
a). Resumen de las historias clínicas de los pacientes con microangiopatía hemolítica .	74
b). Resumen de las historias clínicas de los pacientes con insuficiencia renal crónica.	134
2.- Estudios experimentales	151
a). Microangiopatía "in vitro"	151
b). Microangiopatía "in vivo"	165

I N D I C E (Cont.)

— . — . — . — . — . — . — . — . — . —

- 1 -

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

La anemia hemolítica microangiopática es una anemia hemolítica adquirida, que se asocia con frecuencia a trombopenia y patología renal (síndrome urémico hemolítico). En su mecanismo patogenético intervienen factores mecánicos desencadenados en el seno de la microcirculación.

De esta circunstancia deriva la denominación de microangiopática.

La primera descripción de la microangiopatía hemolítica se debe a Brain, Dacie y Hourihane en 1962 (1), que establecen la asociación de anemia hemolítica, fragmentación de los hematíes y presencia de cambios patológicos en los vasos de pequeño calibre. Ellos fueron los que por primera vez descubrieron el papel de las lesiones vasculares en la patogenia de la enfermedad.

A lo largo de los años, se ha comprobado que la microangiopatía hemolítica, es un proceso relativamente frecuente, que aparece en el seno de enfermedades diversas tales como hipertensión arterial maligna, carcinomatosis generalizada, lupus eritematoso diseminado, periarteritis nudosa, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica.

La microangiopatía hemolítica es un tema de gran actualidad, tanto en la clínica pediátrica como en la patología de los adultos. Prueba de ello son los continuos trabajos que aparecen cada año en la literatura médica internacional.

A pesar de los numerosos estudios realizados hasta la actualidad, la etiopatogenia de la microangiopatía hemolítica y del síndrome urémico-hemolítico, no se conoce con exactitud.

El interés creciente de nuestro grupo en el estudio de la microangiopatía hemolítica, nace tras la visita y estancia en Londres del Prof. D. Espinós Pérez, justo en el momento en que el equipo de Dacie se encuentra investigando acerca de la naturaleza, patogenia y diagnóstico de este trastorno microangiopático. Desde entonces, ha sido una línea constante de investigación para nuestro grupo.

En este trabajo de investigación que presentamos para tesis doctoral, tratamos de profundizar en la patogenia de la enfermedad basando nuestro estudio en la elaboración de patrones experimentales -in vitro e in vivo- y en el estudio de enfermos afectados de esta alteración. En este 2º apartado hemos intentado encontrar situaciones de microangiopatía hemolítica en la clínica médica, unas veces estudiando aquellos casos sospechosos en los que la anemia, la lesión renal y la ictericia eran sugestivas de síndrome urémico-hemolítico, otras veces, hemos buscado intencionadamente el trastorno hemolítico en el seno del patrón clínico de hipertensión arterial maligna, carcinomatosis, lupus eritematoso diseminado, en todos los cuales, la anemia podía tener un mecanismo patogenético similar, aunque el cuadro de microangiopatía no fuera evidente.

Creemos que este trabajo de investigación nos permite una mejor comprensión de la etiopatogenia, cuadro clínico y tratamiento de esta compleja situación clínica.

REVISION BIBLIOGRAFICA

- A. Microangiopatía Hemolítica
- B. Síndrome Urémico Hemolítico
- C. Púrpura Trombótica Trombocitopénica
- D. Interrelaciones entre ellas

A. RESEÑA HISTORICA DE LA MICROANGIOPATIA HEMOLITICA

La fragmentación llamativa de los hematíes, es un hecho conocido y estudiado desde mediados de nuestro siglo.

En orden cronológico, la primera sospecha de la que después sería considerada como anemia microangiopática, nace en 1949, cuando Schwartz y Motto (2) llaman la atención sobre la existencia de células burr y establecen sus causas productoras entre las que citan a la púrpura trombótica trombocitopénica, al carcinoma de estómago y a la úlcera péptica sangrante. Describen a la célula burr como una célula pequeña de 5-7 micras, con varias espículas en su periferia. Señalan, así mismo, las diferencias entre célula burr y hematíe crenado.

En el año 1952, Adelson y Stefanini (3) estudian un tipo de anemia hemolítica, en el que observan fragmentación de los hematíes. Las mismas anomalías son analizadas el año siguiente por Dacie y colab. (4) y por Monroe y Strauss (5), atribuyendo estos últimos una causa mecánica a la fragmentación de los hematíes, al chocar con los vasos anormales. Este hecho quedó posteriormente olvidado durante muchos años. Un año después se añade un nuevo caso por Adelson, Heitzman y Fennessey (6), en el que describen células Helmet y esferocitos en un paciente con púrpura trombótica trombocitopénica y Dacie (7) en el mismo año, en la primera edición de su libro "Anemias Hemolíticas congénitas y adquiridas", describe e ilustra un tipo de anemia hemolítica con células anormalmente contraídas y fragmentadas en el seno de enfermedades como uremia, hipertensión maligna y carcinomatosis diseminadas.

En 1955 Gasser y colab. (8) en Alemania, describen por primera vez el llamado síndrome urémico hemolítico, en niños generalmente de edad

inferior al año, en los que, precedido por un cuadro catarral o digestivo, aparece anemia con fragmentación anómala de los eritrocitos, trombopenia y uremia por fracaso renal agudo con necrosis cortical bilateral.

Posteriormente, van surgiendo trabajos en los que se relaciona la anemia hemolítica con la patología renal y así, Aherne (9) y Marmont y colab. (10) llaman la atención sobre la aparición de células burr en la azotemia. Señalan al fallo renal como la causa de la formación de estos hematíes, aunque no encuentran correlación directa entre la anomalía eritrocitaria y el grado de azotemia.

En los años siguientes se describen nuevos casos de niños con patología renal, trombos plaquetarios renales, glomerulonefritis aguda y anemia hemolítica con hematíes fragmentados y células burr. (11, 12, 13). También se refieren casos de anemia hemolítica asociada a pre-eclampsia y eclampsia (14, 15, 16, 17), pero no es hasta el trabajo de Seftel y Metz (18) cuando se establece estrecha correlación entre eclampsia y las lesiones morfológicas anómalas de los hematíes.

Y así llegamos al año 1962, en donde el término de microangiopatía hemolítica es empleado por primera vez por Brain y colab. (1) para describir un tipo de anemia hemolítica producida al chocar los hematíes contra las superficies obstruidas o rugosas por las que tienen que circular. Los hallazgos más relevantes de este síndrome, lo constituyen la anemia hemolítica con fragmentación anómala de los eritrocitos y los cambios patológicos de los vasos de pequeño calibre. Y aunque los pacientes pueden presentar necrosis cortical bilateral (síndrome urémico hemolítico de Gasser), la distorsión y fragmentación de los eritrocitos no guarda relación con el grado de azotemia, sino con

1- lesión de los vasos. Titulan el trabajo "Anemia hemolítica microangiopática. El posible papel de las lesiones vasculares en su patogénesis".

A partir de este momento y hasta los albores de la nueva década del 70, los trabajos acerca de la microangiopatía hemolítica se suceden ininterrumpidamente y ya no se conformarán con describir casos aislados de microangiopatía hemolítica, sino que se va avanzando en el campo de la etiología y patogénesis de estos síndromes: Microangiopatía hemolítica, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica.

El Profesor Dacie y su equipo de Londres, van investigando la enfermedad y confirmando las sospechas etiológicas, primero en animales y luego en humanos.

Brain y Beck (19), se preocupan de estudiar el mecanismo de producción de la hemólisis y así, mediante estudios experimentales en conejos a los que inyectan trombina, consiguen provocar hemólisis, hipofibrinogenemia severa y depósitos de fibrina en los capilares glomerulares. La hemólisis intravascular así producida, es consecuencia de la reacción de Schwartzman generalizada con coagulación intravascular y formación de trombos en el glomérulo renal (20). El grado de hemoglobinemia se correlaciona estrechamente con la extensión de los trombos.

Pero no sólo consiguen lisis de hematies con trombina, sino que así mismo Brain y Hourihane (21), inyectando endotoxina de *Escherichia coli*, desencadenan en el animal de experimentación la reacción de Schwartzman generalizada con trombos glomerulares y necrosis cortical, con una es-

trecha conexión entre la afectación renal y la hemoglobina libre en plasma. Observan como el aumento de hemoglobina libre en plasma se correlaciona con la cifra de urea y las lesiones renales. Todos los conejos con necrosis cortical renal muestran marcada hemoglobinemia, mientras que aquellos con menor patología presentan así mismo, menor grado de hemolisis.

Algunos de estos hechos ya habían sido comentados por otros autores (22), como la producción de hemoglobina libre en plasma cuando al animal de experimentación se le inyectaba endotoxina de salmonella typhi, con un acortamiento de la vida media de los eritrocitos, mientras que si estos hematíes se transfundían a conejos normales, presentaban una vida media normal. Estas experiencias evidenciaron un mecanismo extracorpúscular en la producción de la anemia microangiopática.

Paralelamente, Regoezci y colab. (23) y Rubenberg y colab. (24, 25) consiguen producir un cuadro de desfibrinación aguda en conejos tras la inyección de veneno de serpiente de Malaya (Arvin). Si estos animales, cuatro horas antes de la administración de Arvin, reciben ácido aminocaproico, la severidad de la anemia hemolítica es mucho mayor. Con la inhibición de la fibrinólisis, existe una mayor producción de depósitos de fibrina en los capilares, mayor adhesión de estos hematíes a la fibrina y, como consecuencia de ello, una marcada fragmentación de los eritrocitos.

Ya comienza a hablarse de coagulación intravascular generalizada (CID) como posible factor patogenético de la microangiopatía hemolítica (24, 26, 27). Se barajan posibles factores que condicionan el depósito de fibrina en los pequeños vasos. Y así, se habla de virus, o

Rickettsias con producción de vasculitis (27), de endotoxina (26), de reacciones inmunológicas (28), entrada de tromboplastina en el torrente circulatorio (29), etc.

Incluso se realizan trabajos con fibrinógeno marcado en enfermos con microangiopatía hemolítica, encontrándose un incremento de su catabolismo junto con la presencia de productos de degradación del fibrinógeno, que evidencian un estado de CID (30).

Siguiendo con los trabajos experimentales, el equipo del Profesor Dacie, siempre interesados con los cambios morfológicos de los hematíes, continúan investigando sobre el mecanismo íntimo de su fragmentación, y tratan de reproducir "in vitro" estas anomalías (31, 32), haciendo pasar hematíes por redes de fibrina, bolas de vidrio y fibras sintéticas, realizando finalmente unos modelos experimentales de fragmentación (33). Estos hallazgos culminan con la demostración al microscopio electrónico del atrapamiento de los hematíes en las redes de fibrina (34).

Paralelamente a estos hallazgos experimentales, se van describiendo en la práctica médica, nuevos casos de microangiopatía hemolítica. Tales son los trabajos de microangiopatía hemolítica y eclampsia (35, 36, 37, 38), de microangiopatía y hemangioma gigante (39, 40), de microangiopatía en el seno de carcinomas diseminados (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49), rechazo renal hiperagudo tras el trasplante (50, 51, 52, 53), enfermedad de Letterer-Siwe (54), colitis ulcerosa (55), leiomioblastoma (56), hemangioendoteloma (57, 58). etc.

Muchos de estos autores sugieren una serie de factores que pueden activar la coagulación y desencadenar el síndrome de coagulación intravascular diseminada con alteración de la microcirculación renal y

hemolisis intravascular.

La asociación hipertensión maligna-microangiopatía hemolítica, también se venía estudiando desde hacía algunos años (59, 60, 61). Aquí el mecanismo de producción ya no será la posible formación de trombos en el torrente circulatorio, sino la necrosis arteriolar (29). En el año 1968, Venkatachalam y colab. (62) demuestran la existencia de hemolisis en ratas hipertensas, y Mc Kay y colab. (63), un año después, confirman los mismos hallazgos en conejos hipertensos tras la inyección de catecolaminas. Se advierte como el mecanismo de producción será el atrapamiento de los hematíes en los endotelios dañados, con la fragmentación posterior de los mismos (62), y que posteriormente, la salida de adenosindifosfórico (ADP) y sustancias tromboplásticas de los hematíes, puede contribuir al depósito de plaquetas y fibrina, sumándose a las lesiones previas de estos vasos (61).

La hipótesis de que la microangiopatía hemolítica es una enfermedad puramente mecánica se potencia con las primeras descripciones de anemias hemolíticas causadas por prótesis valvulares de Teflon, (64, 65), prótesis de Starr-Edward (66, 67, 68, 69), enfermedad valvular aórtica (70, 71), en defectos cardíacos congénitos (72), en alteraciones de la válvula mitral (73), etc.

En las anemias hemolíticas cardíacas la hemolisis se produce por la interacción de los hematíes a fuertes presiones sobre prótesis valvulares o válvulas defectuosas, por las alteraciones hemodinámicas del corazón.

En la actualidad, se las considera como anemias hemolíticas macroangiopáticas (74).

Algo similar sucede con las anemias hemolíticas que inciden en el paciente cirrótico, si bien, algunos autores han descrito en esta enfermedad células burr (75) al chocar los hematíes con los vasos neoformados anormales, hoy día se las encasilla en el capítulo de anemias hemolíticas adquiridas por trastornos de los lípidos de la membrana eritrocitaria que conducen a la aparición de fragmentos espiculados conocidos como células spur (74).

En el transcurso de los años, se ha visto la estrecha relación que une a la anemia hemolítica microangiopática, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica. Ya en 1962, Brain y colab. (1) hablaban que no eran formas aisladas, sino distintos modos de denominar el mismo proceso. Debía de reservarse, decían el nombre de síndrome urémico hemolítico, para aquellos niños en los que precedido de un episodio catarral, se presentara anemia hemolítica, trombopenia y alteración renal, tal como describió Gasser, mientras que el nombre de microangiopatía hemolítica sería la denominación de la enfermedad en los pacientes adultos. Veremos que, a lo largo de los años, muchas veces ambas terminologías se confunden.

B. ANTECEDENTES HISTORICOS DEL SINDROME UREMICO-HEMOLITICO.

En 1955, Gasser y colaboradores (8) describieron un síndrome de fatales consecuencias, consistente en anemia hemolítica, trombopenia e insuficiencia renal aguda, acompañado de alteraciones morfológicas de los hematíes. Describen cinco niños, de los cuales cuatro son menores de 4 meses. Estos niños, con el antecedente de un cuadro catarral banal de las vías respiratorias altas o de un cuadro digestivo, desarrollan anemia, trombopenia y en la necropsia se encuentra necrosis cortical bilateral parcial o total, e incluso en alguno de ellos microangiopatía trombótica.

Un año más tarde, Fison (76) realiza la segunda descripción del síndrome en dos nuevos niños con anemia hemolítica, glomerulonefritis aguda y en la necropsia se observa necrosis fibrinoide de las arterias aferentes y trombos en los capilares glomerulares.

En los años siguientes, se van describiendo nuevos casos de síndrome urémico hemolítico (9, 11, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83). Lamvik (84) en un estudio retrospectivo, revisando 68 historias de niños fallecidos con el diagnóstico de glomerulonefritis, encuentra en tres de ellos, anemia severa, que cataloga como posible síndrome urémico-hemolítico.

Pronto se ve que la enfermedad, que en un principio pareció un síndrome raro, se observa con inusitada frecuencia. Se siguen numerosos casos y se confirma que sobre todo incide especialmente en determinadas poblaciones, y así Gianantonio y colab. (85) en Argentina, estudian primero 28 casos y dos años después (86), en una magnífica apor

tación, recogen 58 niños con el síndrome urémico hemolítico. Matizan el cuadro clínico y llaman la atención sobre la mayor incidencia de presentación en verano, en ocasiones en forma de pequeñas epidemias. En alguno de estos niños se consiguió aislar un virus, señalando la posible etiología viral de la enfermedad.

De la extraordinaria frecuencia de la enfermedad en Argentina, habla el hecho de que en 1968 (87), puedan recogerse y analizarse hallazgos renales de 76 pacientes con síndrome urémico hemolítico de larga evolución. De los 76, sólo 33 vencieron la enfermedad sin consecuencias.

Otras zonas endémicas de la enfermedad serían Sudáfrica (88), Los Angeles de California (89) y Holanda (90). En Johannesburgo (88), Metz señala que es la causa más común de fracaso renal agudo en la infancia con una alta mortalidad.

Aunque la enfermedad en otros países suele ser generalmente esporádica, así mismo se puede presentar en forma de epidemia, con incluso varios miembros de la familia afectados, pudiendo ocasionar la muerte de más de uno en el intervalo de meses o años (91, 92, 93, 94, 95, 96, 97) lo que hace hablar a algunos autores de una predisposición genética (92, 98, 99, 100, 101). Se da la curiosa circunstancia de que en las dos familias con SUH familiar descritas por Farr y colab. (98) y Carreras y colab. (101), se halla involucrado el mismo haplotipo (HLA A3B7).

La enfermedad, que en un principio quedó limitada a niños de corta edad, incide cada vez con más frecuencia en adultos, en donde presenta un curso clínico mucho más desfavorable (102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110), siendo especialmente frecuente en el postparto, en

donde se han descrito más de 40 casos (111, 112, 113, 114, 115, 116, 117), y tras la ingesta oral de drogas anticonceptivas (118, 119, 120).

El interés creciente por el síndrome urémico hemolítico se ve plasmado a lo largo de los años en numerosos trabajos y revisiones (81, 89, 99, 101, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127).

Sin embargo, a pesar de los estudios exhaustivos realizados, sigue sin determinarse con certeza la naturaleza exacta de la enfermedad.

Por la manera de presentación endémica, epidémica o familiar, la primera posibilidad que se baraja es la etiología infecciosa, y así se ha descrito el síndrome urémico hemolítico tras la infección de *Escherichia coli* (102, 128, 129), *Shigella dysenteriae* (130, 131, 132, 133, 134, 135), *Salmonella* (136), *Yersinia pseudotuberculosis* (137), *Hemophilus influenzae* (138), *Neumococos* (139, 140), *Streptococo beta hemolítico* (141), *Mycoplasma* (142), *Rickettsias* (143) y, dentro de los virus, por virus coxsackie A y B (144, 145, 146), virus mixo (147), ECHO (81, 148), virus *influenzae* (98, 102), enterovirus (145), virus de la mononucleosis infecciosa (149), virus del sarampión y viruela (150, 151).

Otros autores, sin embargo, han querido implicar en su etiología otras causas como reacciones de hipersensibilidad alérgica (152), drogas como la penicilina (28), etc, en suma, reacciones de tipo antígeno-anticuerpo.

En algunos niños la explosión del cuadro clínico va precedida de la inmunización profiláctica por la vacuna triple (153), paperas, sarampión, poliomelitis o viruela (74, 154). En estos casos, se especula que

podiera existir una respuesta inmunológica aberrante que desencadenara el cuadro y así ha sido descrito en la hipoplasia tímica (155), o en pacientes con tratamiento inmunosupresor (147).

Parece que una gran serie de agentes pueden desencadenar un cuadro de microangiopatía (156) con lesión del endotelio a nivel renal que posteriormente sería la causante de la anemia hemolítica.

Igual que sucede con la etiología de la enfermedad, no existe una patogenia unitaria para este síndrome, si bien el denominador común es considerarla como un equivalente humano del fenómeno de Schwartzman generalizado experimental en animales (157), con coagulación intravascular diseminada o localizada y coagulopatía de consumo (20, 24, 26, 81, 86, 158, 159, 160, 161, 162), o bien, la lesión sería secundaria a la alteración primaria del endotelio por la reacción antígeno-anticuerpo a nivel de los vasos renales (52, 111, 163, 164, 165, 166, 167, 168) y depósito de inmunoglobulinas y complemento en las arteriolas y capilares glomerulares (167, 168, 169, 170, 171, 172) con hipocomplementemia circulante (141, 165, 166, 173, 174, 175, 176, 177).

A lo largo de estos últimos años existen datos (99) que apoyan o descartan tanto una como otra posibilidad. Sin embargo, hay que señalar que incluso prevaleciendo esta segunda hipótesis, parece que los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo (168, 170) o la endotoxina circulante (133) fijándose sobre la membrana basal de los capilares del riñón, producirían la insuficiencia renal, con posterior depósito de plaquetas y fibrina (164, 168), con lo cual, ambos mecanismos se verían imbricados. Pero además, según algunos autores, el anticuerpo se fijaría así mismo, sobre plaquetas y hematíes (139), produciendo trombopenia y hemólisis, con suelta de ADP de los eritrocitos, agravando por lo tanto, aún más,

los fenómenos de coagulación.

La endotoxina aparte de producir daño del endotelio vascular (157), puede activar simultáneamente las cascadas de coagulación y complemento (133, 156).

Siguiendo la reseña histórica, se puede concluir diciendo que, el síndrome urémico hemolítico parece mas bien una forma especial de reaccionar el organismo frente a noxas totalmente diferentes (125), las cuales conducen a la lesión del endotelio (99, 156, 178, 179), bien, a) como consecuencia de una coagulación intravascular diseminada, b) por la acción de endotoxinas o inmunocomplejos, en cuyo caso, posteriormente se produciría activación de los factores de coagulación con depósito de fibrina y agregados de plaquetas a nivel renal. (27).

C. PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

Se conoce como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) un síndrome clínico consistente en púrpura trombopénica, anemia hemolítica microangiopática, manifestaciones neurológicas intermitentes, fiebre y en numerosas ocasiones, afectación renal.

El primer caso fue descrito por Moschcowitz en 1924 (180), y posteriormente en 1925 (181) con el título de "Una anemia pleocrómica aguda y febril con trombosis hialina de las arteriolas y capilares. Una enfermedad no descrita", comenta el caso de una paciente de 16 años, con fiebre, anemia y petequias. En la necropsia se encontraron trombos hialinos diseminados por los vasos de pequeño calibre. Sugirió la hipótesis de que la enfermedad fuera producida por una toxina que afectara a hematíes y plaquetas y que posteriormente, la agregación de estos elementos lesionados, provocara los microtrombos.

Unos años después, Baehr y colaboradores (182) comentan de nuevo la enfermedad, en cuatro mujeres adultas, en las cuales encuentran anemia severa, con reticulocitosis y descenso de plaquetas con púrpura. Los hallazgos necróticos son similares a los hallados por Moschcowitz.

Altschule (183) describe en 1942 un nuevo caso con anemia y trombopenia y postula como la enfermedad puede producirse por la lesión del endotelio de los pequeños vasos, incluso llamando la atención sobre la semejanza de este hecho con el fenómeno conocido como la reacción de Schwartzman generalizada, aspecto que es así mismo comentado años después por Trobaugh y colaboradores (184), en una paciente con anemia hemolítica y trombopenia, destacando la lesión del endotelio y el posterior depósito de fibrina.

A estas primeras publicaciones, a lo largo de los años, se suman una larga serie de trabajos (6, 7, 16, 185, 186, 187, 188, 189) y de revisiones (190, 191), en los cuales se van analizando los principales caracteres clínico-patológicos de la enfermedad, generalmente severa, que conduce a la muerte del enfermo en el plazo de breves semanas. Pero al lado de estos casos, más o menos típicos, van apareciendo descripciones de variantes atípicas de larga duración, unas, en las cuales la enfermedad cursa con episodios recurrentes (192) y otros, precedidos durante años de manifestaciones clínicas inusuales, como en el caso de Jones y colaboradores (193) de un síndrome psiquiátrico, 4 años antes de la eclosión final del cuadro de PTT.

La enfermedad es más frecuente en mujeres adultas (191), aunque también se desarrolla en varones, y en niños (194, 195). Clement y colaboradores (194) comentan los hallazgos de un paciente de 10 meses de edad, en la que dos de sus hermanos habían fallecido con un cuadro clínico en el que destacaban palidez y hemorragias gástricas, sugerentes de un síndrome urémico hemolítico.

También en estos años, se va profundizando en los conocimientos anatomopatológicos y fruto de ello, son las descripciones de las lesiones fundamentales del síndrome que consisten en la oclusión de arteriolas y capilares por un material amorfo hialino (181), constituido por plaquetas (182, 183) y fibrina (196). Las lesiones de la íntima se asocian a una proliferación local del endotelio (197), incluso con destrucción de la lámina elástica que puede llegar a la producción de microaneurismas (198). Las lesiones más características de la PTT son para algunos autores, los microaneurismas y las "estructuras glomeruloides" (198, 199). Las segundas corresponderían a estructuras similares al glomérulo pero que en realidad representan vasos peritubulares con mar-

cada proliferación endotelial.

Aunque la PTT no es un síndrome frecuente, en la década de los 70 se produce una constante descripción de nuevos casos. Cuttner (200) en 1980 cita la existencia de más de 400 aportaciones en las que se van perfilando más y mejor, aspectos clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos. Pero a semejanza del síndrome urémico-hemolítico, la etiología y patogenia de la PTT sigue siendo tema constante de debate y controversia. Ambos síndromes han sido motivo constante de especulación a lo largo de estos años, sin que su etiopatogenia esté clara en el momento actual.

Se han barajado numerosas etiologías que pueden ser causa de este complejo síndrome de PTT y así se ha incriminado a agentes tóxicos (181, 191), a sensibilidad a determinadas drogas, como sulfamidas, penicilina, penicilamina, etc (7, 28, 201), a infecciones bacterianas tales como meningococo, mycoplasma pneumoniae y otros (196, 202, 203), a Rickettsias (143), tras la sensibilización con vacunas a virus influenzae (204), vacuna simple y vacuna de fiebre tifoidea A y B (205), a la existencia de inmunocomplejos circulantes que lesionarían el endotelio vascular o las plaquetas circulantes (206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 213bis.), con depósito de inmunoglobulinas y complemento en las arteriolas renales (207, 212) y deplección del C₃ circulante (165). Esta eventualidad parece confirmarse por la frecuente asociación de la PTT con enfermedades en las que existe vasculitis, como Lupus eritematoso diseminado (L. E.D.) y discoide, artritis reumatoide, panarteritis nodosa y síndrome de Sjögren (190, 191, 196, 206, 214).

Otros factores desencadenantes que pueden estar implicados en la producción de PTT son el embarazo (200), existen por lo menos 22 casos

reconocidas de PTT como complicación del embarazo. y la ingesta de anticonceptivos orales combinados (200, 215, 216). El hecho de la habitual presentación en mujeres, el 70 % o más son pacientes del sexo femenino, sugiere el papel que puedan jugar en la génesis de la enfermedad, estrógenos y progesterona (200).

De manera comparable a como sucede con el síndrome urémico hemolítico, la presentación familiar no es rara. Se describe en hermanos (215, 217, 218), esposos, (219), etc. Hellman y colaboradores (218), citan el caso de dos hermanos H L A idénticos, en los que se desarrolló en uno el síndrome urémico hemolítico, y en el otro, un cuadro de PTT. Es indudable que deben de existir factores genéticos predisponentes para ambas enfermedades. Similar es la descripción de Siegler y Bond (97) en donde precedido por manifestaciones diarreicas, se presenta PTT de curso fatal en la madre y síndrome urémico hemolítico reversible en su hijo. En este segundo caso, los autores comentan la posible implicación de factores ambientales. Factores ambientales también deben de jugar su papel en otros casos de presentación familiar no consanguínea (219). Kaplan y colaboradores (95) sugieren que para hablar de factores genéticos es necesario un periodo de latencia de por lo menos más de un año entre la afectación de uno u otro familiar.

Como se deduce de todo lo hasta aquí expuesto, no parece existir una etiología, sino varias etiologías, que pueden ser causa de PTT.

El mecanismo a través del cuál se llegan a producir trombos en la microcirculación, sigue siendo motivo de discusión. En primer lugar, hace ya muchos años se sugirió que la PTT representaba un ejemplo clínico de la reacción de Schwartzman generalizada experimental con acti-

vación de la coagulación y consumo de factores (26, 196, 205), es decir, "síndrome de coagulación intravascular diseminada". Sin embargo, a pesar de las intensas investigaciones realizadas, las características del fenómeno coagulativo y su papel exacto en la patogenia, siguen constituyendo un enigma. El análisis de los diferentes parámetros de coagulación han sido repetidamente normales o con alteraciones no significativas (200, 220, 221), no evidenciándose consumo de los factores de la coagulación. Cabría pensar, que la coagulación intravascular diseminada, fuera un fenómeno secundario (220, 222, 223, 224, 225, 226) y no el desencadenante de la lesión.

En la actualidad, la teoría con más adeptos postula, tal como ya se debatió en los orígenes de la enfermedad, que la PTT se produce: a) como consecuencia directa de la lesión del endotelio, es decir, "lesión primaria de los vasos" (183, 191, 206, 223, 224, 225, 226, 227), o b) por "agregados de plaquetas circulantes que fijándose localmente sobre el endotelio, lesionan éste, con el subsiguiente depósito de fibrina en los capilares del torrente circulatorio (210, 222, 227, 228).

En el caso de lesión primaria de los vasos, parece que ciertas infecciones, agentes tóxicos o vacunas, desencadenarían un proceso inmune que conllevaría la formación de inmunocomplejos solubles, con caracteres vásculo-tóxicos (223, 227, 229), lesionando local y directamente el endotelio de los vasos, con posterior agregación de plaquetas, formación de microtrombos plaquetarios, trombopenia, fragmentación de los eritrocitos con anemia hemolítica y finalmente, C I D con depósito de fibrina en los capilares y arteriolas.

En cuanto a la formación de agregados de plaquetas intravasculares, el hallazgo de inmunoglobulinas IgG fijadas a la superficie de las pla-

quetas (210), hace pensar, que los inmunocomplejos solubles circulantes al fijarse sobre la superficie de las plaquetas, pueden inducir la agregación de las mismas. Posteriormente, con la reacción de liberación, se produciría la suelta de sustancias vasoactivas del interior de las mismas, tales como adenosindifosfato (ADP) y otros péptidos vasoactivos que lesionarían el endotelio y desencadenarían el proceso de depósito de fibrina en la microcirculación. Neame y colaboradores (222), refieren microagregados plaquetarios diseminados en la PTT.

Aunque no queda claro el papel que plaquetas y coagulación juegan en la patogenia de la PTT, existen una serie de hechos que nos indican que los factores de la coagulación se encuentran implicados en la patología de la enfermedad.

La lesión del endotelio constituye el mecanismo más directo para la producción del trombo, ya que el endotelio representa un mecanismo fisiológico de defensa. Esta acción fundamental protectora del endotelio reside en la síntesis por las células endoteliales de la prostaciclina (PGI_2), que es una poderosa sustancia que impide la agregación de las plaquetas.

La injuria local del endotelio condiciona, por una parte, una menor síntesis de prostaciclina, con lo cual se favorece el proceso de adhesión y agregación plaquetaria (230) y por otra parte, se conoce como el colágeno del endotelio dañado, puede activar el factor Hageman (F. XII) y precipitar la cascada de coagulación con depósitos de fibrina (157).

Recientemente se ha descrito, descenso evidente de PGI_2 en pacientes con PTT y SUH. (231, 232), remontando posteriormente a cifras norma-

les tras la remisión de la enfermedad (231). Se ha postulado que podría existir en estos pacientes un defecto de una sustancia que estimularía la síntesis de la prostaciclina (PGI_2) (231, 233). Esto explicaría los resultados obtenidos por algunos autores con la infusión de plasma (234, 235). Esta eventualidad, sin embargo, no parece confirmarse por otros (236) que encuentran que sus pacientes no responden a la infusión de plasma y sí a la plasmaféresis, sugiriendo que en el suero de los pacientes con PTT, pueden existir determinados factores agregantes de las plaquetas, que inducen a la agregación de las mismas dentro de la circulación.

Pero además, los hematíes al fragmentarse en el torrente circulatorio, liberan aminas (ADP) y proteínas (Hb libre), que son capaces de iniciar y continuar el proceso de agregación plaquetaria (237) y, por otra parte, las plaquetas en presencia de ADP, parece que puede directamente activar el Factor XII, desencadenándose el mecanismo de la coagulación (238).

Finalmente, con todo lo hasta aquí comentado, podemos concluir diciendo, que el mecanismo patogenético de la PTT es incierto, y si bien parece que no hay duda que factores inmunológicos puedan jugar un papel en la génesis del cuadro, no lo es menos que la agregación de las plaquetas y el depósito de fibrina, son factores condicionantes imprescindibles del mismo. Se requieren nuevas experiencias para precisar con exactitud, la causa y naturaleza exacta de la enfermedad.

D. INTERRELACION ENTRE MICROANGIOPATIA HEMOLITICA, SINDROME UREMICO Y P.T.T

En los apartados anteriores, se ha tratado de realizar una introducción a los conceptos de anemia microangiopática, síndrome urémico hemolítico ; microangiopatía hemolítica y P.T.T.

Se han ido perfilando una serie de conocimientos, a pesar de lo cual, quedan múltiples aspectos no aclarados y quizá lo primero que en nuestro camino debíamos de preguntarnos es ¿cuáles son las interrelaciones entre estos síndromes? y, si es posible, dar una perspectiva global del problema.

Ya desde el año 1962 (1) con la primera descripción de la microangiopatía hemolítica, se comentaba como éstas alteraciones morfológicas de los hematíes, podían coexistir con una serie de procesos entre los se mencionaba a la PTT y al SUH.

Brain y colaboradores (1) consideran que el nombre de SUH debe de limitarse, tal como lo hiciera Gasser, para denominar a la enfermedad que incide en niños de corta edad, mientras que el término de microangiopatía hemolítica, debía de reservarse para la enfermedad del adulto.

Tanto Gasser y colaboradores (8) en el síndrome urémico hemolítico, como otros autores (188, 191, 196) en la PTT, habían observado que el común denominador era la existencia de una anemia hemolítica, con reticulocitosis elevada y hematíes fragmentados, triangulares y espiculados.

La triada de Anemia hemolítica, trombopenia e insuficiencia renal, define al síndrome urémico hemolítico , mientras que en la PTT generalmente, a la anemia hemolítica y trombopenia se asocian alteraciones neu-

rológicas, fiebre y menos constantemente , afectación renal. Sin embargo, analizando todos estos factores aisladamente, se observa como la anemia hemolítica microangiopática es el parámetro más comúnmente involucrado, un 96 % en la revisión de Amorosi y Ultmann (191) y 98 % en la reciente revisión de Ridolfi y Bell (226).

La presencia de microangiopatía hemolítica es prácticamente un requisito obligado para establecer el diagnóstico, tanto de PTT como de SUH.

Esto nos permite concluir diciendo que la microangiopatía hemolítica es el sustrato sobre el que asientan, tanto el síndrome urémico hemolítico como la PTT. Se llega a la producción de microangiopatía hemolítica por lesión de los vasos de pequeño calibre , capilares y arteriolas -hallazgos común en ambos síndromes-, sea por alteración primaria de estos vasos, vasculitis primaria, o bien, por el depósito de sustancias, tales como la fibrina, que alteran, obstruyen y hacen rugosa la luz del vaso. Los eritrocitos circulantes ante el obstáculo detienen su curso y quedan atrapados, atrapamiento que viene favorecido por la obstrucción mayor o menor de la luz del vaso y, en segundo término, por la velocidad de corriente de la sangre. Aparecen células burr, esferocitos, aumento de hemoglobina libre en plasma, aumento de lacticodehidrogenasa (LDH) y descenso de haptoglobina circulante. Hallazgos todos ellos que son comunes a los citados síndromes.

A lo largo de los años, se demuestra un claro paralelismo entre las lesiones fundamentales de la PTT y del SUH. Vistky y colaboradores (83) observan las lesiones anatomopatológicas de ambos síndromes con el microscopio electrónico y concluyen señalando la similitud de las mis-

mas, reseñando al mismo tiempo el carácter más diseminado de la PTT.

También en la clínica médica las similitudes entre PTT y SUH son motivo de numerosos estudios. Lanzkowsky y McCrory (27) y Hinton y Kock (82), consideran a la primera como una variante del síndrome urémico hemolítico del niño y Umlas y Kaiser (196), analizando el complejo mecanismo etiopatogénico de ambas, proponen sean consideradas como síndromes por su origen multifactorial, en vez de enfermedades aisladas.

Muchas veces las similitudes entre PTT y SUH del adulto son mucho mayores que sus diferencias (178), planteando firmes problemas de diagnóstico diferencial (239). Tanto es así, que se habla de factores etiológicos comunes, con antecedentes febriles sugestivos de gastroenteritis viral (228), de una patología común, e incluso, de actitudes terapéuticas comunes (226).

El comienzo de ambos procesos es generalmente abrupto, con síntomas de presentación, síntomas clínicos de estado (97), hallazgos hematológicos, alteraciones morfológicas eritrocitarias y parámetros de coagulación similares (226).

En el síndrome urémico hemolítico las lesiones se localizan fundamentalmente a nivel del glomérulo renal (228), con apenas síntomas atribuibles a la afectación de otros órganos o sistemas (106), mientras que en principio, la PTT es generalmente una enfermedad multisistémica con afectación diseminada de numerosos órganos como cerebro, páncreas, corazón, bazo, hígado y suprarrenales (228), y con afectación renal como última manifestación (196).

Sin embargo, estos caracteres típicos de presentación y extensión del SUH, común de los niños y de la PTT del adulto, pueden sufrir varia-

ciones, dándose todo un espectro ininterrumpido de posibilidades, en donde no existe un método discriminatorio claro que establezca la diferencia entre uno y otro (156), y donde el riñón deja de ser órgano diana, para hacerse la lesión más diseminada, con trombos en los capilares del intestino delgado, colon, bazo, páncreas, cerebro, etc (101).

Las lesiones histológicas, sin embargo, son esencialmente las mismas, constituidas por microtrombos plaquetarios y depósitos de fibrina en los vasos de pequeño calibre.

Quizás la diferencia más significativa entre SUH y PTT es el pronóstico. En el síndrome urémico hemolítico, una vez pasado el episodio agudo de fallo renal, la sobrevivencia puede ser superior al 95 % (89, 124). Es verdad, no obstante, que en algunos casos permanece como secuela una insuficiencia renal crónica de intensidad variable.

En contraste, la PTT es generalmente una enfermedad de curso fatal (104), aunque también el pronóstico ha variado considerablemente en los últimos años.

Podemos concluir señalando las íntimas relaciones existentes entre el SUH y PTT, siendo el sustrato común la lesión de los vasos con microangiopatía hemolítica. Son entidades tan próximas, que en ocasiones se confunden. En el SUH, la afectación generalmente se localiza en el riñón, mientras que en la PTT la afectación orgánica es más generalizada.

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Tecnología empleada
 - a). Técnicas globales
 - b). Técnicas de coagulación
- 2.- Estudios clínicos
 - a). Enfermos estudiados
 - b). Protocolo de recogida de datos
- 3.- Patrón experimental. Producción de Microangiopatía hemolítica.
 - A). Estudios "in vitro"
 - B). Estudios "in vivo" en el animal de experimentación.

1.- TECNOLOGIA EMPLEADA.

a).- Técnicas globales.

1).- EXTENSIONES DE SANGRE PERIFERICA

Una gota de sangre capilar o venosa se deposita sobre un porta-objetos, y se extiende con otro, de manera que queda una superficie fina, con dos bordes y terminada en forma de cola. Deben de conseguirse unas buenas extensiones de sangre periférica ya que uno de los pilares básicos para el despistaje de la anemia hemolítica microangiopática es la presencia de células rojas anormales en sangre periférica. La tinción se realiza con colorante de Wright.

Las extensiones una vez bien secas, se montan con bálsamo de Canadá.

2).- RETICULOCITOS (240, pag. 32)

A). Reactivos. Azul de Cresil brillante 1 gr.

Agua destilada hasta 100 ml

La mezcla se filtra cada vez que se utiliza.

B). Técnica. 1ª. A 0,2 ml de sangre incoagulable con EDTA al

5 %, se le añade el mismo volumen de solución de Azul de Cresil brillante. Mezclar bien.

2ª. Poner al Baño María a 37°C un cuarto de hora.

3ª. Hacer extensiones y contar 1000 hematíes y anotar el nº de reticulocitos que aparecen en esos 1000 hematíes.

3).- RESISTENCIA GLOBULAR OSMOTICA. (240, pág. 156)

En un matraz estéril conteniendo bolitas de vidrio, se sacan 20 ml de sangre agitando suavemente hasta que se produce la desfibrinación total.

- A). Preparación de las soluciones. Solución Madre para la posterior preparación de las concentraciones decrecientes de ClNa.

90 gr. de Cl Na

13, 65 gr. de $\text{PO}_4 \text{HNa}_2$

Disolver en un litro de H_2O destilada

- B). A partir de la solución Madre, se preparan las soluciones decrecientes a las concentraciones de 8,5; 8; 7,5; 7; 6,5; 6; 5,5; 5; 4,5; 4; 3,5; 3; 2,5; 2; 1,5 y 1 % de ClNa.

- C). Realización de la prueba.

- 1.- Se numeran los tubos (17) con las soluciones sucesivas de ClNa. El número 17 se utiliza como 100 % de hemolisis.
- 2.- A cada tubo se le añaden 5 ml de la solución correspondiente de ClNa. Al número 17 se le añade 5 ml de agua destilada.
- 3.- Con pipetas especiales de calibre 0,1 ml (resistance 0,1 ml), se va añadiendo a cada tubo la sangre previamente desfibrinada (0,05 ml).
Se mezclan bien por inversión.

- 4.- Se deja reposar 20 minutos a la temperatura ambiente, centrifugándolo a continuación a 3.000 r.m. durante 10 minutos.
- 5.- Se lee en un fotocolorímetro a 540 Longitud de onda. El sobrenadante del tubo 8,5 % de ClNa se utiliza como blanco. Debe de ser transparente.
- 6.- Los resultados se llevan a una gráfica. En la ordenada se sitúa el tanto por ciento de lisis y en las abcisas la concentración de ClNa. Se indica el comienzo de lisis o lisis inicial, la fragilidad corpuscular media y la lisis total. De este modo, se traza la llamada curva de fragilidad osmótica.

4).- RESISTENCIA GLOBULAR OSMOTICA CON INCUBACION (240, pag. 161)

Se sacan 20 ml de sangre estéril que sirven así mismo para realizar la prueba anterior o resistencia globular osmótica sin incubación (3), y la autohemolisis que se estudia a continuación (5).

Técnica.

- 1.- Se separa la sangre y se incuba a 37°, 24 horas en tubos estériles Bijou, bien cerrados para evitar la contaminación.
- 2.- A las 24 horas, se realiza la prueba como se señala en el apartado anterior (Resistencia globular osmótica). Debe tenerse la precaución de homogeneizar bien la sangre antes de realizar la técnica, ya que los hematíes

se sedimentan al cabo de las 24 horas en el fondo del tubo.

- 3.- Las curvas se dibujan tomando la fragilidad inicial.
La lisis total y la fragilidad corpuscular media.

5).- AUTOHEMOLISIS (240, pág. 164)

A). Reactivos.

Solución de glucosa estéril al 10 %.- Se pesan 10 gr. de glucosa y se añaden 100 ml de agua destilada. Se reparte en ampollas de 2 ml. que se esterilizan y se guardan a la temperatura ambiente hasta su uso.

Solución de A.T.P. 0,239 Molar, que se conserva en ampollas de 2 ml. a -24°C. Debe ser tirada la cantidad sobrante después de descongelar.

B). Realización de la técnica.

- 1.- Se sacan 20 ml. de sangre en un matraz estéril Erlenmeyer y a continuación se desfibrina. Esta misma sangre se utiliza para la resistencia globular osmótica.
- 2.- Se preparan 7 frascos Bijou y a 4 de ellos se les añade 2 ml. de sangre desfibrinada. Los tubos 1 y 2 se incuban 48 horas a 37°.
- 3.- A los tubos 3 y 4 se les añade 0,1 ml. de la solución de glucosa estéril al 10 %, para que la concentración final de glucosa sea de 500 mg./100 ml. de sangre. Se incuba a 37° durante 48 horas.

- 4.- A los tubos 5 y 6 se les añaden 0,1 ml. de solución de A.T.P. estéril 0,239 molar. Se incuban también 48 horas a 37°.
- 5.- La sangre que resta se centrifuga para obtener suero que se incubaba también, junto con los tubos 1, 2, 3 y 4 48 horas a 37°.
- 6.- A las 24 horas se agitan suavemente los tubos para homogeneizar su contenido.
- 7.- A las 48 horas se mezclan los tubos 1 y 2 y a su vez, se mezclan los números 3 y 4. Se realiza un valor hematocrito de ambas muestras.
- 8.- Se realizan mezclas de la sangre incubada, con H₂O destilada, centrifugándose el resto de la sangre para hallar el 100 % de hemolisis. Se calcula así mismo un patrón de la sangre total incubada.
- 9.- Se leen las diluciones obtenidas en un fotocolorímetro a longitud de onda de 540, utilizando como blanco el suero incubado.
- 10.- Los resultados se calculan de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de hemolisis} = \frac{A \left(\frac{100 - V.H.}{100} \right) 100}{B \times 25}$$

Siendo A = Lectura en el fotocolorímetro del plasma diluido e incubado 48 horas.

B = Lectura en el fotocolorímetro de sangre total diluida.

25 = Coeficiente de dilución mezcla patrón/
mezcla del plasma incubado.

11.- Los resultados se expresan en tanto por ciento de hemolisis.

La prueba debe de realizarse con gran meticulosidad, siendo el error máximo la contaminación de la sangre, que repetimos, debe incubarse en medio estéril.

6).- PRUEBA DEL SUERO ACIDIFICADO O TEST DE HAM (240, pág. 170)

A). Reactivos: Solución salina fisiológica al 8,5 % de ClNa.

Acido Clorhídrico 0,2 Normal.

B).- Técnica: Se extraen 5 ml. de sangre del paciente con EDTA o heparina.

Se extraen así mismo 10 ml. de suero y 5 ml. de sangre con heparina de un control isogrupo. El suero control debe de ser fresco ya con el tiempo disminuye el complemento y por ende la capacidad de lisar los hematíes.

1.- Se lavan 3 veces los hematíes con solución salina fisiológica al 8,5 %, tanto los del paciente como los del control isogrupo.

A continuación se colocan en una gradilla seis tubos de 75 x 10 ml.

2.- A los cuatro primeros tubos se les añade 0,5 ml. de suero fresco del control.

Los tubos 5 y 6 llevan 0,5 ml. de suero control que previamente se ha calentado media hora a 57° C para inactivar el complemento.

3.- A los tubos 2, 4, 5 y 6 se les añade 0,05 ml. de ClH 0,2 N.

4.- Añadir a los tubos n°s. 1, 2 y 5 ; 0,05 ml. de hematíes lavados del paciente.

A los tubos 3, 4 y 6 se les añade 0,05 ml. de hematíes lavados del control.

5.- A continuación se incuban los seis tubos, una hora al Baño María a 37° C.

6.- A la hora exacta se sacan del Baño y se centrifugan, leyéndose la hemolisis en el líquido sobrenadante. Longitud de onda 540. Los tubos 3, 4, 5 y 6, no deben de tener hemolisis.

7).- HEMOGLOBINA EN PLASMA Y EN ORINA (240, pág. 443)

A). Reactivos.

1.- Reactivo de Bencidina (Merck) 1 gr. disuelto en 100 ml. de H₂O destilada.

2.- Peróxido de hidrógeno al 1 % (10 volúmenes).

3.- Solución estandar de hemoglobina. Lavar 2 ml. de hematíes, después de separar el plasma. Añadir solución salina fisiológica hasta que tenga una concentración de 10 gr. % ml.

4.- Solución diluyente de Ac.acético glacial al 10 %.

B). Método.

- 1.- Se colocan 4 tubos: a) estandar, b) problema plasma, c) problema orina y d) blanco.
- 2.- A cada uno de ellos se le añade 1 ml. de bencidina
- 3.- Al tubo a) estandar, se le añade 0,02 ml. de sangre control que lleva 10 gr. de hemoglobina.

Al tubo b) problema plasma; 0,02 ml. de plasma del problema con pipetas de hemoglobina Sahll.

Al tubo c) problema orina; 0,02 ml. de orina problema.

Al tubo d) blanco; 0,02 ml. de agua destilada.
- 4.- Añadir a todos los tubos 1 ml. de H₂O oxigenada y dejar reposar durante 20 minutos (Reactivo 2).
- 5.- Añadir a todos los tubos 10 ml. de ácido acético glacial al 10 %. Dejar reposar 10 minutos (Reactivo 4).
- 6.- Leer en el fotocolorímetro a 540 mm. de longitud de onda.
- 7.- Los cálculos se realizan con una regla de tres, sabiendo que a mayor densidad óptica del problema, mayor será su contenido en hemoglobina libre en plasma.

8).- HEMOSIDERURIA (240, pág 155)

A). Reactivos: Cl₂H al 2 %

Ferrocianuro potásico al 2 %

B). Método:

- 1.- Se centrifuga la orina a 1000 r/m durante 3 minutos.
Se decanta.
- 2.- En otro tubo se efectúa una mezcla, conteniendo 2 ml. de ferrocianuro potásico y 2 ml. de ácido clorhídrico. Se mezcla bien. Esta mezcla debe de realizarse momentos antes de la prueba.
- 3.- Al sedimento se le añade la mezcla anterior. Se deja en reposo media hora.
- 4.- A continuación se centrifuga a 1000 r/m 5 minutos. Se decanta y con el sedimento se realizan extensiones.

9).- PUNCION MEDULAR (240. páq. 107).

Puede realizarse en esternón, espina ilíaca antero-superior o posterior y en tibia.

Las extensiones se tiñen con colorante de Wright.

10).- TINCION DE FE EN MEDULA (Método de Perls). (240, páq. 97).

Después de fijar las extensiones en formol se introducen en una mezcla ferrocianuro potásico-Ac.clorhídrico como se describe en el apartado de hemosideruria. (8).

Posteriormente se tiñen con hematoxilina.

b).- Técnicas de coagulación

11.- TIEMPO DE COAGULACION (241 pag. 86)

1,5 - 2 ml. de sangre venosa se colocan en un tubo de calibre 12/10 que se coloca al Baño María. Se pone en marcha el cronómetro y se anota el tiempo de coagulación de la sangre.

12.- TIEMPO DE HEMORRAGIA de Ivy (241, pág. 45).

Es la medida del tiempo de sangría efectuada en el antebrazo, con el mangito del esfigmomanómetro y a una presión de 40 mm. de mercurio. Se realiza una punción en el antebrazo, procurando no lesionar pequeñas venas.

Se anota el tiempo en que la herida deja de sangrar después de mirarla cada medio minuto.

13.- CONTAJE DE PLAQUETAS (241, pág. 36)

Con sangre capilar o venosa se realiza en una pipeta de 1/10 de dilución, una mezcla de sangre con oxalato amónico al 1 %. Se cuentan en cámara de Neubauer.

14.- RETRACCION DEL COAGULO (241, pág. 50)

Se mide el tiempo que tarda en retraerse el coágulo en los tubos en que previamente se ha realizado el Tiempo de coagulación (11). Se valora por cruces.

15.- TIEMPO DE CEFALINA KAOLIN (241, pág. 134)

El Kaolin es una sustancia que activa y desencadena la coagulación. Incorporado al método de cefalina, hace que la coagulación se produzca más rápidamente.

Técnica: Se colocan en un tubo:

0,1 ml. de plasma

0,1 ml. de Kaolin (5 mg/ml)

0,1 ml. Cl_2Ca (0,025M)

Se pone en marcha el cronómetro y se anota el tiempo de coagulación.

16.- CONSUMO DE PROTROMBINA (241, pág. 138) ,

Cuando se produce la coagulación normal de la sangre, toda la protrombina existente en el plasma se convierte en trombina, por lo que en el suero no queda nada o muy poca protrombina residual.

Se utiliza para ello, el tubo en el que se determina la retracción del coágulo. (técnica n° 14).

Se le añade: Tromboplastina

Cloruro Cálcico

Plasma Absorbido

El tiempo normal es de 60 minutos. Por debajo de 30 minutos existe un trastorno de la coagulación.

17.- TIEMPO DE PROTROMBINA (241, pág. 114)

Se emplea para la prueba:

Plasma del enfermo

Tromboplastina de cerebro humano y Cl_2Ca .

El tiempo de protrombina normal con el extracto

de cerebro humano es aproximadamente de 13 segundos.

18.- TIEMPO DE TROMBINA (241, pág. 182)

A).- Reactivos:

Solución de Trombina Bovina Parke Davis. Dilución que debe de tener las unidades de trombina suficientes (20U/ml) para que el tiempo de trombina control se encuentre entre 15 y 20 segundos.

Plasma incoagulable del enfermo.

B).- Técnica:

- 1.- Se mezcla en un tubo que previamente se encuentra en un Baño María a 37°C.

0,2 ml. de plasma fresco

0,2 ml. de una solución de trombina previamente preparada.

Mezclar.

Dejar 10 minutos en el Baño y a continuación anotar el tiempo de coagulación.

El tiempo de trombina puede ser largo, cuando existe un déficit de fibrinógeno o bien cuando existan produc-

tos de degradación de la fibrina u otros inhibidores de la coagulación, interviniendo en la fibrinoformación.

- 2.- Cuando el tiempo de trombina se alarga, se realiza el tiempo de trombina, con mezcla de plasma normal y plasma del enfermo. (Mitad a Mitad).

A 0,1 ml. de plasma del enfermo se le añade

0,1 ml. de plasma control. Se mezcla. A continuación se realiza el test como indicamos en el párrafo anterior (1).

Si existe déficit de fibrinógeno, el tiempo de trombina se corrige con plasma normal, lo que no sucede cuando el alargamiento es debido a la presencia de antitrombinas.

19.- DOSIFICACION DE FIBRINOGENO (24), pág. 184)

Se realiza según el método ponderal de Gram.

A). Reactivos:

Cloruro Cálcico M/40

Trombina, Solución conteniendo 20 Unidades/ml en tampón de Michaelis.

Buffer de Michaelis pH 7,3 (\pm 0,1)

B). Técnicas:

- 1.- En un matraz se colocan 10-15 ml. de Buffer de Michaelis

- 2.- Se le añaden 2 ml. de plasma citratado

2 ml. de Cloruro Cálcico M/40

2 ml. de Trombina

Mezclar y dejar 15 minutos al Baño María a 37° C.

- 3.- A continuación se enrosca el coágulo formado mediante una pipeta Pasteur.
- 4.- Secar y exprimir cuidadosamente el coágulo.
- 5.- Colocar en una estufa de desecación a 80-100°C durante 1 hora.
- 6.- Cuando el coágulo se ha enfriado se pesa.
- 7.- Los cálculos se expresan en mg/100 ml, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Peso de la fibrina formada}}{\text{Cantidad de plasma añadida}} \times 100 = \text{Fibrinógeno}$$

20.- FIBRINOLISIS (241, pág. 223)

Se lleva a cabo según el método de la lisis de las euglobulinas.

A). Reactivos:

Acido acético al 1 %

Buffer de borato, pH 7,6

B). Técnica:

- 1.- En un tubo de 10 ml. se colocan 0,5 ml. de plasma citratado.
- 2.- Se le añade 9,5 ml. de Agua destilada
0,1 ml. de ácido acético al 1 %
Mezclar bien y dejar 20 minutos a + 4° C

3.- Centrifugar 10 minutos a 3.000 r/m.

Decantar el líquido sobrenadante y limpiar cuidadosamente las paredes del tubo.

4.- Añadir al precipitado fresco 0,5 ml. de buffer de borato.

5.- Añadir 0,5 de Cl_2Ca . M/40

6.- Una vez coagulado anotar el tiempo de lisis, que en un control es superior a 120 minutos.

21.- FRAGMENTOS DE FIBRINA, METODO DE MERSKEY Y COLAB. (242)

Se extrae sangre del enfermo al que se añaden unas gotas de trasylol. Se obtiene suero.

A). Reactivos:

1.- Buffer de fosfato salino y fosfato citrato a pH 6,4

2.- Acido tánico al 1/40.000

3.- Plasma citratado control

4.- Sangre del grupo 0 Rh negativa.

B). Métodos:

1.- Sensibilización de los hematíes.

a). Los hematíes se lavan tres veces en buffer fosfato salino.

b). Posteriormente son suspendidos en una mezcla de ácido tánico-fosfato salino.

c). A continuación se vuelven a lavar tres veces en buffer fosfato citratado y el 90 % de su volúmen se mezcla a partes iguales con el plasma control y el 10 % restante con suero.

2.- Se preparan diluciones de antifibrinógeno en buffer citrato fosfato con las siguientes concentraciones:

1/20, 1/40, 1/80, 1/160, y así sucesivamente hasta llegar a 1/5120.

3.- En cada pocillo se colocan 0,1 ml. de diluciones de plasma control, suero control y los diferentes sueros problemas, comenzando por diluciones de 1/50, 1/100, hasta 1/25.600.

Se le añade 0,1 ml. de la dilución óptima de antifibrinógeno. Se mezcla bien y se deja 30 minutos a +4°C.

Se añade una gota de hematíes tanizados y se dejan 30 minutos a la temperatura ambiente, leyéndose a continuación la aglutinación.

C). Resultados:

En el plasma normal no se produce aglutinación o sólo a la dilución más elevada.

El suero control aglutina todas las diluciones.

22.- DOSIFICACION DEL FACTOR V (24), pág. 120).

Los plasmas control y problema se diluyen al 1/10 en buffer de Michaelis.

Técnica:

1.- Poner en un tubo fino 0,1 ml. de plasma desprovisto de Factor V.

2.- Añadir 0,1 ml. de plasma control o enfermo diluido al 1/10.

Mezclar y dejar incubar 1 minuto.

3.- Añadir 0,2 ml. de la mezcla de tromboplastina de cerebro y cloruro cálcico.

4.- Mezclar, poner en marcha el cronómetro y observar el tiempo de producción del coágulo. Los resultados se expresan en tanto por ciento, de acuerdo con un control que debe ser efectuado diariamente.

El error máximo de la técnica es debido a la existencia de pequeñas cantidades de factor V en el plasma, teóricamente exento de factor V.

23.- DOSIFICACION DE FACTOR VIII EN UN TIEMPO (24L, pág. 153)

A). Reactivos:

1.- Plasma de hemofílico A por debajo del 1 %

2.- Buffer veronal a pH 7,35

3.- Mezcla de lípidos-kaolin

4.- Cloruro Cálcico M/40

B). Técnica:

- 1.- Se hacen diluciones en buffer de veronal al 1/10, 1/20, 1/40, 1/100, de plasma normal y del paciente.
- 2.- Se coloca un tubo 0,1 ml. de plasma de la dilución anterior.
- 3.- Se le añade 0,1 ml. de plasma sustrato.
- 4.- Añadir 0,2 ml. de Kaolin-lípidos. Poner en marcha el cronómetro.
- 5.- Después de 10 minutos, añadir a cada tubo:
0,1 ml. de Cloruro Cálcico.
El test se repite para cada dilución.

C). Resultados:

La dilución del 1/10 del estándar, se toma como 100 %
y la dilución del 1/100 como el 10 %.

2.- ESTUDIOS CLINICOS

a).- Selección de enfermos

Para la selección de enfermos se tienen en cuenta dos hechos:

1.- Se estudian aquellos pacientes en los que se asocian anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal aguda. En alguna ocasión a la anemia hemolítica microangiopática y trombopénica se suman fiebre, alteraciones neurológicas y afectación renal.

2.- En otros casos, se buscan los enfermos intencionadamente entre aquellos en los que, por su contexto clínico, pueden presentar microangiopatía hemolítica. Y así, se realizan estudios morfológicos de hematíes, con hemocitometría y reticulocitos en gran número de enfermos con hipertensión maligna, carcinomatosis generalizada, lupus eritematoso diseminado, etc, en los que la anemia que presentan los pacientes, puede tener un mecanismo patogenético similar al síndrome urémico hemolítico o púrpura trombótica trombocitopénica, aunque el cuadro clínico de microangiopatía hemolítica no se sospecha.

El número total de pacientes en los cuales se encuentran rasgos morfológicos de microangiopatía hemolítica, es de 26, que se desglosan en las siguientes enfermedades:

Síndrome urémico-hemolítico: 4

Púrpura trombótica Trombocitopénica: 1

Carcinomatosis generalizada: 9

Lupus eritematoso diseminado: 3

Microangiopatía hemolítica postparto: 3

Microangiopatía postsepsis: 3

Hipertensión maligna: 1

Microangiopatía diabética: 1

Colitis ulcerosa: 1

Total 26

Finalmente, se recogen 10 pacientes con insuficiencia renal crónica, en los cuales en el curso de la enfermedad se observa hemólisis más o menos severa con cuadro morfológico microangiopático y reticulocitosis.

Los enfermos estudiados pertenecen al Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Proceden en su mayoría de las Cátedras de Patología Médica I, Prof. V.Gilsanz y Patología Médica II, Prof. D.Espinós.

b).- Protocolo de recogida de datos

Se realiza una breve historia clínica orientada hacia microangiopatía hemolítica, recogiendo , así mismo, los antecedentes personales y familiares de interés. El protocolo de recogida de datos se resume en los siguientes puntos:

1.- Datos de filiación del paciente: Nombre, edad, y sexo.

2.- Síntomas y signos clínicos:

a). Comienzo de la enfermedad

b). Cuadro hemorrágico

c). Cuadro febril

d). Presión arterial

e). Trasfusiones anteriores.

f). Ictericia.

3.- Datos analíticos orientados hacia microangiopatía hemolítica.

- a). Valor hematocrito, hemoglobina, reticulocitos, morfología eritrocitaria, leucocitos.
- b). Transaminasas, lacticodehidrogenasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total e indirecta.
- c). Hemoglobina en plasma y en orina, hemosideruria, haptoglobina, complemento.
- d). Nitrógeno uréico, creatinina. Orina: densidad, Proteína y sedimento.
- e). Estudio de coagulación.
- f). Estudios especiales tales como biopsia renal, médula ósea, resistencia globular osmótica y autohemolisis. Test de Coombs, Test de Ham, etc.
- g). Evolución y tratamiento del paciente.

3.- ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA MICROANGIOPATIA HEMOLITICA

Metódica de Estudio

Como hemos señalado anteriormente, alteraciones primariamente vasculares o secundarias a la lesión del endotelio con depósito de fibrina en pequeños vasos, pueden conducir a microangiopatía hemolítica. Con esta metódica se pretende reproducir experimentalmente un cuadro similar a la lesión humana.

Tratando de buscar las causas mecánicas que lesionan al hematíe en el torrente circulatorio, se realizan experimentos "in vitro" intentando producir la rotura del hematíe, superponible a las lesiones producidas en los pequeños vasos. Siguiendo la misma trayectoria se realiza el experimento "in vivo" en conejos tras la inyección de trombina o endotoxina.

"In vitro" la experiencia se lleva a cabo mediante diferentes procedimientos. Siguiendo el orden empleado la producción de microangiopatía hemolítica se realiza según el siguiente esquema:

A). Estudios "in vitro"

- 1.- Paso de hematíes a través de bolas de vidrio
- 2.- Lesión del hematíe por el calor a diferentes temperaturas
- 3.- Paso de eritrocitos a través de redes de fibrina.
- 4.- Calentamiento de hematíes, con paso posterior a través de bolas de vidrio.
- 5.- Acción mixta del calor, con paso posterior a través de redes de fibrina.

- B). Estudios "in vivo" en animales de experimentación, a los cuales se les inyecta trombina o endotoxina de Escherichia Coli

MATERIAL Y TECNICAS EMPLEADAS

A). MICROANGIOPATIA EXPERIMENTAL "IN VITRO"

1.- Paso de hematíes a través de bolas de vidrio

a). Preparación de la sangre.

Se extraen 10 ml. de sangre de un sujeto sano añadiéndola 4 gotas de EDTA dipotásico al 5 %. El número de controles efectuados es de 4.

- 5 ml. se utilizan para la realización de la prueba con sangre total.

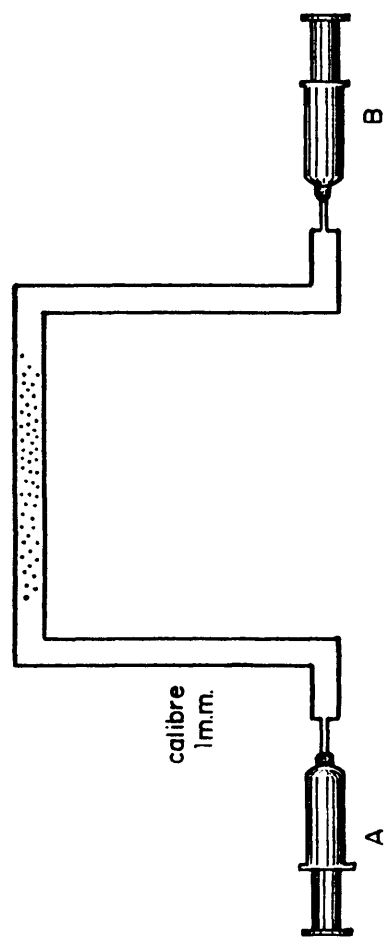
- 5 ml. se centrifugan a 3.000 r/m. para separar los hematíes.

El plasma sobrenadante se reserva en otro tubo hasta el final del experimento. El cono de hematíes se utiliza asimismo para la prueba.

b). Preparación del circuito.

Para la prueba se utilizan circuitos de polietileno de 1 mm de diámetro en conexión con dos jeringas de plástico de 5 ml, según se indica en la figura nº 1. El interior del tubo de polietileno está repleto de bolitas de vidrio de 0,4 ml. de diámetro.

- 3 ml. de sangre total se cargan en la jeringa A y se pasan a través del tubo de polietileno conteniendo las bolas de vidrio hasta la jeringa B y así sucesivamente durante 5, 10, 20 y 30 veces.



Esquema del circuito de polietileno empleado

FIG. No 1

- El cono de hematíes centrifugados se carga asimismo en una jeringa A₁ y se pasa a través de otro tubo de polietileno a la jeringa B₁ .

La prueba se repite durante 5, 10, 20 y 30 veces.

En ambos casos, la velocidad de paso de una jeringa a otra tiene que ser elevada, del orden de 10-15 cm/segundo.

c). Extensiones de la sangre pasada a través del circuito.

En el caso de hematíes concentrados, estos se resuspenden en el plasma sobrenadante, y posteriormente después de mezclarlos bien, se realizan las extensiones.

Tanto las extensiones con sangre total, como con concentrado de hematíes se tiñen con colorante de Wright.

d). Determinación de Hb libre en plasma.

La prueba se realiza en la muestra de sangre total después de pasarla 30 veces a través del circuito.

2.- Calentamiento de hematíes a diferentes temperaturas

a). Preparación de la sangre.

Se extraen 10 ml. de sangre humana control a la que se le añaden 4 gotas de EDTA dipotásico al 5 % para hacerla incoagulable. El

número de controles realizados es de 10, que se pinchan durante 3 días consecutivos. A tres de ellos, se les extraen 10 ml. de sangre durante un periodo adicional de 3 días. En el 1ª caso, la sangre total se distribuye en 5 tubos cada uno conteniendo 2 ml. de sangre. En los 3 últimos días, la sangre se centrifuga, separando por una parte el cono de hematíes y por otra el plasma.

En 3 nuevos controles se procede a la extracción de 10 ml. de sangre durante 2 días consecutivos. Esta prueba se realiza lavando los hematíes 3 veces con cloruro sódico isotónico.

El nª total de controles efectuados es de 13.

b). Realización de la prueba.

- 1.- Día 1ª. En un baño María a 40ª C se introducen los 5 tubos con 2 ml. de sangre total y se van sacando del baño a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos respectivamente.
- 2.- Día 2ª. En un baño María a 50ª C se introducen 5 tubos con 2 ml. de sangre total y como el día anterior se sacan del baño María a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos.
- 3.- Día 3ª. Los 5 tubos conteniendo 2 ml. se introducen en un baño María a 60ª C. Se sacan a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos.
- 4.- Los días 4, 5 y 6 de la prueba los 10 ml. de sangre se centrifugan a 3.000 r/m, separando el cono de hematíes, que son los que se calientan. El plasma sobrenadante se reserva para posteriormente mezclándolo con los hematíes calentados, realizar las extensiones.

El 4º día se calienta un baño María a 70°C y se introducen en él 3 tubos conteniendo 1 ml. de concentrado de hematíes cada uno y se van retirando del baño, el tubo 1 a los 30 segundos, el tubo 2 al minuto y el tubo 3 a los 2 minutos.

El 5º. día , el baño María se pone a 80° C y el tubo 1 se retira a los 30 segundos, el tubo 2 al minuto y el tubo 3 a los 2 minutos.

El día 6º la temperatura del baño es de 100°C y los tubos se retiran a los 30 segundos, 1 minuto y 2 minutos.

El nº de controles realizado los días 4, 5 y 6 es de 3 cada día.

5.- Tratando de conseguir unas extensiones mejores y de eliminar totalmente el plasma, en tres controles, el experimento se efectúa lavando los hematíes. Para ello, después de centrifugada la sangre total a 3.000 r/m. Se separa el plasma y el cono de hematíes, se lava 3 veces con solución salina isotónica. Después de lavados, se ajusta el valor hematocrito a 30 % con solución salina fisiológica y se calientan a las siguientes temperaturas y tiempos:

50° C.

Tubo 1	1 ml. de hematíes lavados 30 segundos
Tubo 2	1 ml. de hematíes lavados 1 minuto
Tubo 3	1 ml. de hematíes lavados 2 minutos

70° C.

Tubo 1.	1 ml. de hematíes lavados 30 segundos
Tubo 2.	1 ml. de hematíes lavados 1 minuto
Tubo 3.	1 ml. de hematíes lavados 2 minutos

c). Extensiones de la sangre de cada una de las muestras desde b_1 a b_5 . En el apartado b_4 las extensiones se realizan resuspendiendo los hematíes en el plasma sobrenadante.

d). Dosificación de Hb libre en plasma en los cinco primeros controles de las pruebas b_1, b_2 y b_3 .

e). Estudio del Na^+ y K^+ del plasma en los 5 primeros controles de las pruebas b_1, b_2 y b_3 .

En las tablas n^os. 1, 2, 3, resumimos las pruebas realizadas y la cantidad de sangre necesaria en cada caso.

TABLA n^o 1

SANGRE TOTAL EN 10 CONTROLES (b_1, b_2, b_3)

	5'	10'	20'	30'	40'
Dia 1. 40°C	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.
Dia 2. 50°C	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.
Dia 3. 60°C	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.	2 ml.

Determinaciones: - Extensiones de sangre periférica
 - Hb libre en plasma
 - Na^+ y K^+ en plasma

TABLA N^o. 2

CONCENTRADO DE HEMATIES EN 3 CONTROLES (b₄)

	30"	1'	2'
Dia 4. 70°C	1 ml.	1 ml.	1 ml.
Dia 5. 80°C	1 ml.	1 ml.	1 ml.
Dia 6. 100°C	1 ml.	1 ml.	1 ml.

Determinaciones: - Extensiones de sangre periférica

TABLA N^o 3

HEMATIES LAVADOS EN 3 CONTROLES (b₅)

	30"	1'	2'
Dia 7. 50°C	1 ml.	1 ml.	1 ml.
Dia 8. 70°C	1 ml.	1 ml.	1 ml.

Determinaciones: - Extensiones de sangre periférica

3.- Paso de hematíes a través de redes de fibrina.

a). Preparación de la sangre

- Se extraen 14 ml. de sangre de un sujeto sano añadiéndole 4 gotas de EDTA dipotásico al 5 %. El n^o de controles efectuados es de 3.

- 10 ml. de sangre se centrifugan a 1000 r/m separando por una parte, el cono inferior de hematíes, y por otra, el plasma rico en plaquetas. El cono de hematíes se utiliza para la prueba.

El plasma rico en plaquetas se centrifuga de nuevo a 3000 r/minuto, para conseguir plasma pobre en plaquetas. El cono final de plaquetas se deshecha.

- Se mezcla el cono de hematíes con el plasma pobre en plaquetas para reconstruir el volumen total de sangre. Se agita.
- Finalmente se centrifugan también los restantes 4 ml. de sangre a 3.000 r/m. Se obtiene plasma pobre en plaquetas.

b). Preparación del circuito.

- Se prepara de igual manera que en el apartado b₁. Se utilizan circuitos de polietileno en conexión con dos jeringas de plástico, en este caso, de 10 ml.
- El interior del tubo de polietileno contiene bolitas de vidrio de 0,4 mm. Ver apartado b₁.
- A continuación se inyecta en el tubo de polietileno 1 ml. de plasma, obtenido de los 4 ml. de sangre, y se le añade de 1 a 2 unidades de Trombina Parke-Davis.
- Una vez formado el coágulo de fibrina, se hace pasar la sangre total a través del circuito de polietileno, que contiene las bolas de vidrio recubiertas de fibrina, impulsando la sangre de una jeringa a otra. El paso será

rápido. El n° de pases es de 5 y 30.

c). Extensiones de sangre periférica de los 3 controles realizados pasándolos 5 y 30 veces a través del circuito.

d). Hemoglobina libre en plasma, pasando la sangre 30 veces a través del circuito, en los 3 controles.

4). Método mixto de calentamiento de hematies, mas paso posterior por bolas de vidrio.

a). Preparación de la sangre.

- Se extraen 5 ml. de sangre con EDTA al 5 %. El n° de controles es de 3.

b). Preparación del circuito. Ver apartado b₁

c). Calentar los 5 ml. de sangre al baño María a 40°C durante 15 minutos. Ver apartado b₂.

d). Una vez calentada la sangre se pasa a través del circuito de polietileno, conteniendo las bolitas de vidrio y a la velocidad de 10-15 cm/segundo, durante 30 veces.

e). Se realizan a continuación extensiones de sangre y se tiñen con Wright.

f). Estudio de hemoglobina libre en plasma

5.- Método mixto. Calentamiento mas paso a través de redes de fibrina.

a). Preparación de la sangre.

Se extraen 14 ml. de sangre de 3 sujetos normales con 4 gotas

de EDTA dipotasico al 5 %.

- 10 ml. de sangre se centrifugan a 1000 r/m, separando el plasma rico en plaquetas (ver apartado 3 a). Finalmente el volúmen de hematíes se reconstruye con el plasma pobre en plaquetas.

- 4 ml. de sangre se centrifugan también y el plasma obtenido es el que se utiliza para la producción de redes de fibrina.

b). Preparación del circuito.

(ver apartado 3b.)

c). Se calientan los hematíes, con el plasma pobre en plaquetas a 40°C durante 15 minutos. Ver apartado 2b.

d). A continuación los hematíes calentados se pasan 30 veces a través de las redes de fibrina a gran velocidad (10-15 cm/seg.).

e). Finalmente se realizan extensiones de la sangre calentada y pasada a través del circuito, de los tres controles.

f). Determinación de Hb libre en plasma de las 3 muestras realizadas.

B). MICROANGIOPATIA EXPERIMENTAL "IN VIVO" EN CONEJOS

INTRODUCCION

Se utilizan conejos machos de un peso aproximado de 2100 a 2500 grs. el n° total de conejos estudiados es de 24.

Estos conejos se dividen en los siguientes lotes:

- Lote A. Conejo n°s. 1, 2 y 3 (3 conejos en total)
- Lote B. Conejos n°s. 4, 5 y 6 (3 conejos en total)
- Lote C. Conejos n°s. 7 y 8 (2 conejos en total)
- Lote D. Conejos n°s. 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 (7 conejos en total)
- Lote E. Conejos n°s. 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 (7 conejos en total)
- Lote F. Conejos n°s. 23 y 24 (2 conejos en total).

1.- Lotes A y B. VIDA MEDIA ERITROCITARIA CON Cr51

Estos 6 conejos se utilizan para efectuar la vida media eritrocitaria con Cr51 según la técnica que describimos a continuación:

- 1.- Se toma en una jeringa estéril 1 ml. de ACD y se pasa a un vial esterilizado.
- 2.- Se le extraen 5 ó 6 ml. de sangre al conejo por punción venosa en la vena marginal de la oreja, o por punción cardíaca y se depositan en el frasco que contiene ACD. Se agitan y después de mezclarlo bien, se añaden 5 microcurios de Cr51 en forma de cromato sódico hexavalente).
- 3.- Agitarlo varias veces con el objeto de que se fije bien el cromo a los hematíes.

- 4.- A los 45 minutos de incubar, añadir de 50 a 100 mg. de vitamina C, agente reductor que frena el marcaje.
- 5.- Lavar en solución salina al 9‰, para arrastrar la radioactividad residual del plasma, no unida a hematíes.
- 6.- Resuspender los hematíes en solución salina e inyectar. A las 24 horas se realiza la primera extracción de 3 ml. de sangre con unas gotas de heparina para hacerla incoagulable.

a). En los 3 primeros conejos de la serie (Lote A), la inyección de hematíes marcados se realiza en el corazón. Posteriormente la extracción de sangre para la lectura de la radiactividad se efectúa en el lóbulo de la oreja, a las 24, 48 y 72 horas y, a partir del día tercero, se realizan 3 tomas más a días alternos.

b). En los 3 conejos del lote B, la inyección de hematíes marcados con Cr51, no se realiza en el corazón sino en el lóbulo de la oreja, así como las extracciones en los días sucesivos. Estas extracciones se verifican los días 1, 3, 5, 7, 9, 12 y 14, con un total de 7 tomas.

- 7.- A partir de los contajes de radiactividad en los días sucesivos a la inyección de hematíes marcados con Cr51, se calcula el $T_{1/2}$ o tiempo medio que tardan los eritrocitos marcados en desaparecer del plasma.

En los dos primeros conejos se inyectan 10 U. de trombina.

2 Lote C. Conejos Control.

Está compuesto por los conejos números .; 7 y 8.

Se les efectúa las siguientes pruebas de Laboratorio:

- a). Valor hematocrito
- b). Reticulocitos
- c). Morfología eritrocitaria
- d). Urea y lacticodehidrogenasa en suero
- e). Curvas de hemolisis con soluciones decrecientes de ClNa, según técnica que se indica en el apartado correspondiente a n° 4. (Pág. 30)

Debido a la cantidad de sangre requerida, las pruebas se realizan en 2 días diferentes, dejando un intervalo de 48 horas entre una y otra extracción. El primer día se extrae sangre para valor hematocrito (VH), Morfología eritrocitaria, urea y Lacticodehidrogenasa (LDH) y en el último día para curvas de hemolisis.

3 Lote D. Producción de Microangiopatía hemolítica con trombina

Está compuesto por 7 conejos (números 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15).

En este lote de conejos, se va a intentar producir microangiopatía hemolítica mediante la inyección de trombina endovenosa.

Previamente se les realiza a todos las siguientes pruebas:

- a). Valor hematocrito
- b). Reticulocitos
- c). Morfología eritrocitaria
- d). Urea y LDH en suero.

En los 3 últimos, además de las pruebas citadas, se les realiza estudio de coagulación consistente en:

- a). Plaquetas
- b). Tiempo de cefalina Kaolin
- c). Tiempo de recalcificación
- d). Tiempo de protrombina
- e). Factor V
- f). Tiempo de trombina
- g). Fibrinógeno

Una vez realizados estos estudios basales, comienza la administración de Trombina Parke Davis, según el esquema que exponemos a continuación:

Conejo nº 9. Se le inyectan 50 U. de trombina, disueltas en 1 ml. de SSF al 8,5 ‰ de ClNa.

La inyección se realiza en el lóbulo de la oreja. A los pocos minutos de la inyección, el animal fallece con embolia masiva de pulmón.

Conejo nº 10. Se le inyectan así mismo 50 U. de trombina disueltas en 2 ml. haciendo la perfusión a una velocidad de 5U/Kg. peso y por minuto, es decir, lentamente en unos cuatro minutos las 50 U de Trombina. La muerte sobreviene a los pocos minutos con convulsiones.

Conejo nº 11. Se le inyectan solamente 25 U. de trombina disueltas en 1 ml. de suero salino fisiológico y la velocidad de inyección es de 4U/Kg peso y por minuto, es decir, el paso de las 25 U. se produce en dos minutos y medio. El animal también fallece aproximadamente a la 1/2 hora

de la inyección de trombina.

Se toman pulmón, hígado y riñones para estudio anatómopatológico.

En vista de los resultados obtenidos, se administra la trombina escalonadamente, en dosis sucesivas y nunca una sólo dosis, excediendo 25 U. ni a una velocidad superior a 3U/Kg de peso y por minuto.

En los 4 siguientes conejos del lote D (números 12, 13, 14, y 15), la trombina se administra de acuerdo con el esquema de la tabla nº 4.

TABLA N°-4

DOSIS DE TROMBINA INYECTADA. LOTE D.

Conejo nº.	1	2	3	Dosis Total de Trombina
12	10 U	20 U		30 Unidades
13	20 U	20 U		40 Unidades
14	10 U	20 U	10 U	40 Unidades
15	20 U	20 U	10 U	50 Unidades

A las 24 horas de la primera inyección de trombina, se extrae sangre para efectuar valor hematocrito, reticulocitos y morfología de la serie roja y, acto seguido, se inyecta la segunda dosis de trombina.

A las 48 horas de la primera inyección de trombina, se realiza nueva extracción de sangre para VH, reticulocitos, morfología de sangre periférica, urea, LDH y en los conejos números 12 y 13, resistencia globular osmótica y, en los números 14 y 15 estudio de la coagulación. Estos dos últimos conejos reciben a continuación la tercera dosis de trombina.

En la tabla n° 5, se resumen las pruebas realizadas a estos conejos tras la administración de trombina.

TABLA N° 5

ANALISIS REALIZADOS. LOTE D.

Conejo n°.	24 horas después de la inyección de trombina	48 horas de la inyección de trombina.
12	VH, Reticulocitos. Morfología eritrocitaria	VH, Reticulocitos. Morfología eritrocitaria Urea y LDH, Resistencia globular osmótica.
13	VH. Reticulocitos Morfología eritrocitaria	VH, Reticulocitos Morfología eritrocitaria Urea y LDH, Resistencia globular osmótica.
14	VH, Reticulocitos Morfología eritrocitaria	VH, Reticulocitos. Morfología eritrocitaria. Urea, LDH Estudio de coagulación.
15	VH, Reticulocitos Morfología eritrocitaria	VH, Reticulocitos. Morfología eritrocitaria. Urea, LDH Estudio de coagulación

El conejo n° 12 se sacrifica a las 72 horas de la inyección de trombina.

El conejo n° 13, fallece a las 57 horas de la primera inyección de trombina.

El conejo n° 14, fallece a las 52 horas de la primera inyección de trombina y a las 4 de la tercera.

El conejo n° 15, se sacrifica a las 72 horas de la primera inyección de trombina y 24 horas después de la tercera.

De todos se toman ambos riñones para estudio anatomopatológico.

4 Lote E. Medida de radiactividad residual del plasma con Cr51.

Está compuesto por 7 conejos (números 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22) a los cuales así mismo se les inyecta trombina y en los que se realiza medida de la radioactividad del plasma con Cr51.

La metodología seguida se describe a continuación:

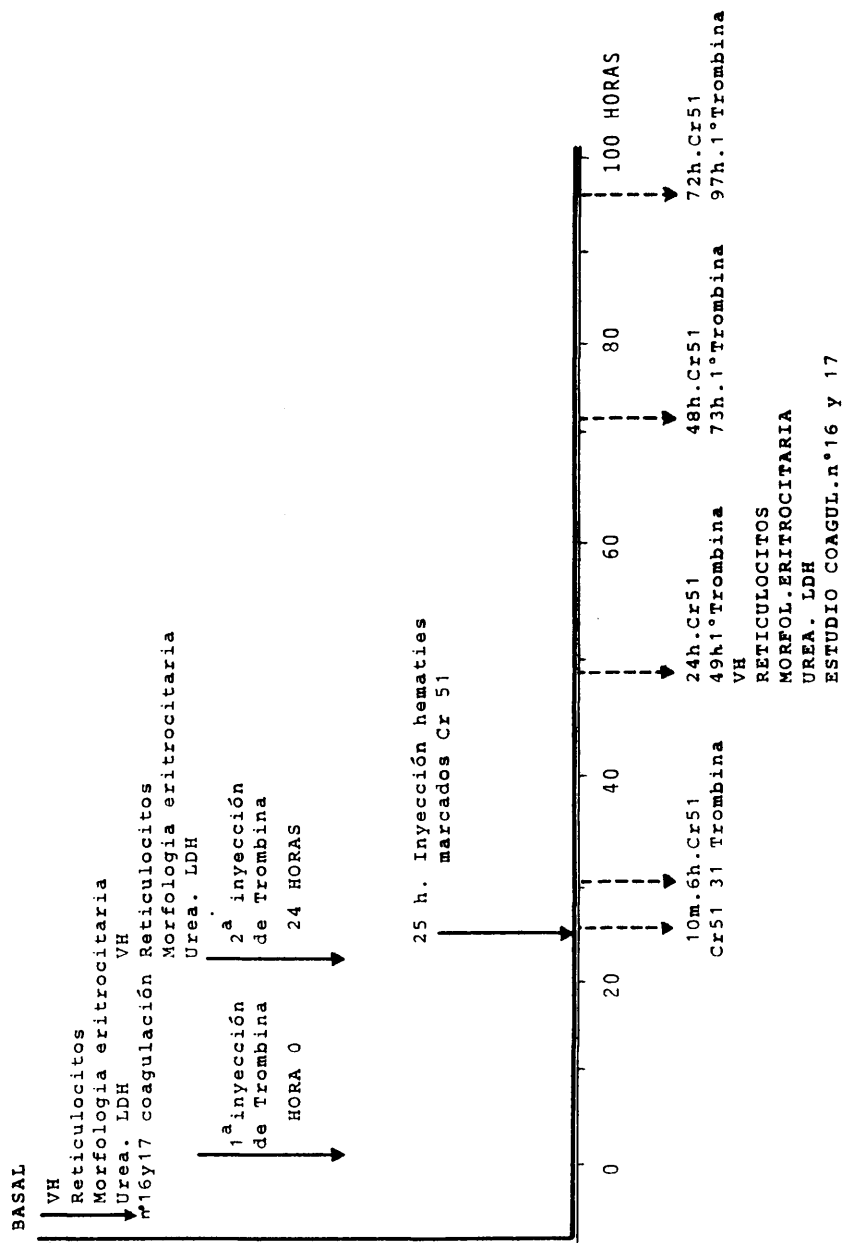
1).- Se les extrae por punción cardíaca de 9 a 10 ml. de sangre a los conejos números 16 y 17

- 6 ml. a los conejos números 18 y 19

- 2 ml. a los conejos números 20, 21 y 22

2).- 2 ml. de sangre de todos los conejos, del 16 al 22 se colocan en un tubo estéril conteniendo 1 ml. de ACD y se guardan en nevera a 4°C, durante 24 horas.

3).- La restante sangre se distribuye del siguiente modo: (Fig.2)



ESQUEMA DE REALIZACION DE LA MEDIDA DE RADIOACTIVIDAD PLASMATICA . LOTE E

- Conejos números 16 y 17 , se les realiza VH, Reticulocitos, Morfología eritrocitaria, urea, LDH y estudios completos de coagulación.

- Conejos números 18 y 19. Se les realiza VH, Reticulocitos, Morfología eritrocitaria, urea y LDH.

- Conejos números 20, 21 y 22. Sólo se utilizan para el estudio isotópico. Son los conejos control de la prueba.

4).- Se les inyectan a los 4 primeros conejos números 16, 17, 18 y 19, la primera inyección de trombina, en la vena marginal del lóbulo de la oreja (ver tabla n° 6). A los conejos números 20, 21 y 22 se les inyecta 2 ml. de solución salina fisiológica estéril.

5).- A las 24 horas se extraen los 2 ml. de sangre con ACD de la nevera y se colocan en un baño María a 37°C. Se les añade 25 µci de cromato sódico (Cr51). Después de incubarlos durante 45 minutos, agitando de vez en cuando, para que el cromo se fije bien a los hematies, se lavan 2 veces con 20 ml. de SSF y se resuspenden en igual volumen de solución salina fisiológica. Ya están preparados para inyectar.

TABLA N° 6

DOSIS DE TROMBINA UTILIZADA EN EL LOTE E

	Conejos estudiados			
	n°. 16	n°. 17	n°. 18	n°. 19
Dia 1	25 U.	25 U.	25 U.	25 U.
Dia 2	20 U.	25 U.	20 U.	18,70 U.
Dosis Total	45 U.	50 U.	45 U.	43,70 U.

Dosis Trombina

6).- A las 24 horas exactas de la primera inyección de trombina se inyecta a los conejos números 16, 17, 18 y 19; la segunda inyección de trombina y a los conejos números 20, 21 y 22 la segunda inyección de SSF. Se les toma sangre para valor hematocrito, Reticulocitos, LDH, urea y en los conejos números 16 y 17 además para estudio de coagulación.

7).- A la hora exacta de esta segunda inyección de trombina se les reinyectan los hematíes marcados con Cr51, en la vena marginal del lóbulo de la oreja.

8).- Los contajes de radiactividad se realizan a los 10 minutos, 6 horas, 24 horas y 48 horas de la inyección de hematíes marcados con Cr51.

9).- A las 24 horas junto a la extracción para la medida de radiactividad plasmática, se obtiene sangre para VH, Reticulocitos, Morfología eritrocitaria, LDH, urea y en los 2 primeros de la serie (números 16 y 17) estudio de la coagulación (Es la hora 49 tras la primera inyección de trombina).

10).- Al conejo n° 17 coincidiendo con la primera inyección de trombina y en la otra vena marginal de la oreja se le inyectan 800 mg de Caproamin (Ac. epsilon amino caproico). El conejo fallece a las 74 horas de la primera inyección de trombina y a las 49 horas de la inyección de hematíes marcados con Cr51.

Se toman hígado y riñones para estudio anatomopatológico.

11).- El conejo n° 19 ha tenido que ser excluido del estudio isotópico, ya que fallece a las 5 horas de la segunda inyección de trom-

bina, y sólo se le pudo extraer sangre para la radiactividad basal a los 10 minutos de la inyección de hematíes marcados con Cr51.

La primera dosis de trombina es de 25U. disueltas en 2 ml. de solución salina fisiológica y la segunda dosis de 18,70 U, disueltas en 2 ml.

Se toman ambos riñones para estudio anatomopatológico.

12).- Los conejos números 16 y 18 se sacrifican a las 72 horas de la reinyección de hematíes marcados (97 horas de la primera inyección de trombina), una vez realizada la última extracción para los contajes.

Se estudian ambos riñones.

13).- En los conejos números 20, 21 y 22 (conejos controles), se realiza un estudio isotópico paralelo, con el resto de los otros conejos, a los cuales se les inyecta trombina. Se les realiza extracción para contajes a los 10 m, 6 horas 24 y 48 horas de la reinyección de hematíes marcados con Cr51.

5 Lote F. Está compuesto por dos conejos números 23 y 24.

Se les inyecta 200 µg/Kg peso de endotoxina de Escherichia coli o 127: B4 de los laboratorios Difco. La inyección se realiza en la vena marginal del lóbulo de la oreja muy lentamente. A las 24 horas de la primera inyección se realiza una segunda a la misma dosis. El conejo n° 23 fallece a las 7 horas de la segunda inyección de endotoxina. El conejo n° 24 se sacrifica a las 24 horas de la segunda inyección de endotoxina.

Se realiza estudio anatomopatológico de ambos riñones y se toma

muestra así mismo para el estudio de los riñones al microscopio electrónico.

Histología.

Se estudian los riñones de los conejos números 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23 y 24.

En los conejos números 11 y 17 se analiza así mismo, el hígado y en el nº 11 los pulmones.

Los tejidos después de fijados con formol al 10 % se tiñen con hematoxilina eosina y con hematoxina fosfotungstica.

En los casos números 23 y 24 los riñones se fijan en glutaraldehído al 1% en buffer fosfato salino a pH 7,4 para microscopía electrónica.

RESULTADOS

1.- Estudios clínicos en relación con la Microangiopatía hemolítica.

A).- Resumen de las historias clínicas de los pacientes con Microangiopatía hemolítica.

B).- Resumen de las historias clínicas de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

2.- Estudios experimentales.

A).- Microangiopatía hemolítica "in vitro"

B).- Microangiopatía hemolítica "in vivo"

1.- Estudios clínicos en relación con la Microangiopatía hemolítica.

A.- Resumen de las historias clínicas de los pacientes con Microangiopatía hemolítica.

a).- Síndrome urémico hemolítico. Púrpura trombótica trombocitopénica.

1.- JCB 10 años, varón.

Comienza 3 semanas antes de su ingreso con astenia, anorexia, tos, malestar general y fiebre y es diagnosticado de probable proceso viral. A continuación, 15 días más tarde, comienza con palidez progresiva, ictericia y empeoramiento del estado general. No refiere anuria ni oliguria. El día de su ingreso refiere epistaxis.

Cuadro hemorrágico: epistaxis; Cuadro febril: no en la actualidad. Presión arterial: 110/70 mmHg; Transfusiones previas: no; Ictericia: Si. Esplenomegalia: 3 cms.

Analítica: valor hematocrito: 25%. Hemoglobina: 8 gr./100 ml. Retículos: 30,8%, Leucocitos: $7,4 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos esferocitos, células burr y hematies espiculados.

GOT: 34mU/ml, GPT: 23mU/ml, Lacticodehidrogenasa sérica: 1.800mU/ml Bilirrubina total: 4,20 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 3,60 mg/100 ml y bilirrubina directa: 0,60mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: 80 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: positiva. Haptoglobina sérica: ausente. Hemosideruria: +. Test de Ham: negativo. Test de Coombs: negativo. Complemento sérico: C'3: 32 mg/100 ml.

Urea: 111 mg/100 ml. Creatinina: 1,60 mg/100 ml. Orina: densidad: 1020. Proteinuria: 2,6 gr/l. Sedimento: hematuria macro y microscópica ; cilindros hialinos.



Fig. 3

Paciente nº 1. Biopsia renal. Depósito de anti-fibrinógeno marcado con fluoresceína en las luces capilares ocupadas por trombos.

Estudio de coagulación: plaquetas: $70 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de Cefalina Kaolin: 47" (Control 36"). Tiempo de Protrombina: 13" (Control 13"). Tiempo de Trombina: 26,5" (Control 27")

Factor V : 100 %. Fibrinógeno: 330 mg/100 ml. Fibrinolisis: más de 120 minutos. Productos de degradación de la fibrina: 27,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Resistencia globular osmótica sin incubación: Comienzo de la lisis: 4,5% ClNa; Lisis total: 2 % ClNa. Fragilidad corpuscular media: 3,9% ClNa. Autohemolisis: 2,4% , tras la adicción de glucosa: 0,9 %.

Se establece el diagnóstico de S.U.H. y se comienza tratamiento con dieta hiposódica, reposo, esteroides (60 mg/día) y heparina i.v. 12.000 U/cada 12 horas. Control periódico de tensión arterial y balance electrolítico. A las 24 horas la hemoglobina libre en plasma desaparece. La diuresis es siempre buena. No se constata oliguria en ningún momento.

Diez días después de su ingreso, el valor hematocrito es de 30%, hemoglobina 10 gr/100 ml, plaquetas de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ y reticulocitos de 6,1 %. Sin embargo, la función renal empeora con cifras de urea de 127 mg/100 ml y de 2,20 a 5 mg/100 de creatinina. La proteinuria es de 6 gr/l, con hematuria positiva. El enfermo se somete a diálisis peritoneal.

Biopsia renal: realizada el día 28 de su ingreso.

Los glomérulos se encuentran prácticamente en su totalidad afectados con engrosamiento de las membranas basales. Trombos de fibrina ocluyendo los capilares con necrosis fibrinoide de los mismos. Depósito de anticuerpo antifibrinógeno marcado con fluoresceína en las luces capilares ocupadas por trombos. (Fig. 3)

2.- F.V.D. 3 años. Varón

Un mes antes de su ingreso comienza con fiebre y diarrea de 3-4 deposiciones diarias. Unos días después, ligera ictericia, frecuentes epistaxis y numerosos hematomas en piernas, brazos y abdomen. Cuatro días después, ingresa en estado estuporoso con feto urémico y oliguria.

Cuadro hemorrágico: múltiples hematomas y petequias en vías de regresión. Equimosis: Cuadro febril: no en la actualidad. Presión arterial: 130/90 mmHg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no en la actualidad.

Analítica: Valor hematocrito: 26%. Hemoglobina: 8,3 gr/100 ml. Reticulocitos: 18.5 %. Leucocitos: $11 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología de los hematíes: Numerosos esferocitos, hematíes crenados y células burr.

GOT: 83 mU/ml; GPT: 109 mU/ml. Lacticodehidrogenasa sérica: 1.200 mU/ml. Bilirrubina total: 0,90 mg/100 ml (Indirecta 0,50 mg/100 ml, directa 0,40 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: 40 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: indicios. Hemosideruria: +.

Urea: 280 mg/100 ml. Creatinina: 2,87 mg/100 ml. Orina: densidad 1020. Proteinuria: 1,70 gr/l. Sedimento: 40 hematíes por campo, aislados leucocitos y cilindros granulosos. Estudio de coagulación: plaquetas $80 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de Cefalina-Kaolin: 38" (Control 40"). Factor V: 100%. Tiempo de Trombina: 21" (Control 21"). Fibrinógeno: 280 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 42 µg/ml.

Biopsia renal: Afectación glomerular difusa, con glomérulos infiltrados por neutrófilos y acúmulos de plaquetas. Adelgazamiento del endotelio capilar, con depósito subendotelial de fibrina y trombos en los

capilares glomerulares, con áreas focales de necrosis.

Punción esternal: aumento notable de megacariocitos. Hiperplasia de la serie roja (90%).

Fondo de ojo: discreto edema en los bordes papilares, más evidente en el polo superior e inferior. Los vasos describen una curva al pasar por los bordes.

Se diagnostica de síndrome urémico hemolítico y se instaura tratamiento con diuréticos (furosemida hasta 10 ampollas) y posteriormente se inicia diálisis peritoneal, dos sesiones en la primera semana de su ingreso. La urea le baja primero a 190 mg/100 ml y posteriormente a 30 mg/100 ml. El valor hematocrito es de 33%, la Hb de 10 gr/100 ml, los reticulocitos de 1,5%. A pesar de ello vuelve de nuevo a subir la urea, empeorando la función renal y quedando como secuela una insuficiencia renal crónica con un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min.

Urografía i.v.: Contornos renales borrosos con cortical adelgazada.

Renograma con Hipuran I-131: Severo déficit-funcional, mayor en el lado derecho.

3.- M.C.D. 4 meses. Hembra.

Veinte días antes de su ingreso comienza con respiración agitada, vómitos y fiebre de 39°-40°C. Tinte icterico, heces de color oscuro y orinas colúricas. Hematomas en piernas. Doce días después temblores en las extremidades, sin pérdida de conocimiento. Movimientos oculares anormales, que se repiten cinco veces hasta su ingreso. En la actualidad ingresa con ictericia, obnubilación y oliguria con orinas oscuras. En oído derecho, se aprecia secreción serohemática.

Tiene el antecedente de un hermano muerto dos años antes, a la edad de 3 años, con fiebre, ictericia e insuficiencia renal. No ha sido posible realizar estudios familiares.

Cuadro hemorrágico: hematomas y melenas. Cuadro febril: 39-40°C
Presión arterial: 140/80 mmHg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: Si.

Analítica: valor hematocrito: 22%, Hemoglobina: 7,8 gr/100 ml.
Reticulocitos: 12.8 %. Leucocitos: $12.8 \times 10^3/\text{mm}^3$.

GOT: 121mU/ml. GPT: 72mU/ml. Bilirrubina total: 3 mg/100 ml (indirecta: 2,40 mg/100 ml y directa: 0,60 mg/100 ml). Urea: 420 mg/100 ml. Creatinina: 6,84 mg/100 ml. Orina: Proteinuria: 2,4 gr/l. Hemoglobina: +. Sedimento: 60-80 hematíes por campo .

Estudio de coagulación: plaquetas $60 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 70" (Control 40"). Factor V: 43%. Tiempo de protrombina: 37%. Tiempo de Trombina: 41" (Control 21"). Tiempo de Trombina con mezcla a partes iguales de plasma control más plasma enfermo: 38". Fibrinógeno: 200 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Se establece el diagnóstico de Síndrome Urémico hemolítico.

La niña, a las pocas horas de su ingreso, presenta una melena severa, entrando en coma y fallece a las 48 horas de su ingreso, con púrpura y hematomas generalizados.

No pudo realizarse la necropsia.

4.- P.R.N. 35 años, Hembra.

Comienza un mes antes con fiebre de 40°C, vómitos biliosos y en una ocasión pérdida de la conciencia. Es tratada con antibióticos con lo que remite la fiebre, pero continúa con náuseas y vómitos, vértigos, cefaleas intensas, oliguria y hematuria. Ocho días antes de su ingreso: dolor en región lumbar derecha, que se irradia a genitales.

Desde hace 20 días y sin interrupción, metrorragias.

La enferma ingresa en coma profundo y anuria. Fiebre de 39°C.

Antecedentes: Desde varios años antes toma anticonceptivos orales. Cuadro hemorrágico: Hematuria, metrorragias. Cuadro febril: 39-40°C. Presión arterial: 170/110 mmHg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: si.

Analítica: valor hematocrito: 20%. Hemoglobina: 6,8gr/100 ml. Reticulocitos: 8 %. Leucocitos: $9.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ con marcada desviación izquierda. Morfología eritrocitaria: numerosos esferocitos, células burr y hematíes espiculados. Bilirrubina total: 2,70 mg/100 ml (indirecta: 1,55 mg/100 ml, directa: 1,15 mg/100 ml). Hemoglobina libre en plasma: negativa. Hemosideruria: negativa. Lacticodehidrogenasa sérica: 1.800mU/ml.

Urea: 450 mg/100 ml. Creatinina: 8,82 mg/100 ml. Orina: Proteinuria: 2,30 gr/l. Hemoglobina: +++. Sedimento: intensa hematuria y cilindros hialinos.

Ionograma en sangre: Sodio: 140 mEq/l. Potasio: 6,6 mEq/l.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $105 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 49" (Control 39"). Fibrinógeno: 180 mg/100 ml. Tiempo de protrombina 13" (Control 13"). Factor V: 100 %.

La enferma es sometida a diálisis peritoneal, la urea desciende a 281 mg/100 ml y la tensión arterial a 120/80 mmHg. Recupera la conciencia. Se la transfunde un litro de sangre total.

Se establece el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico.

La enferma recibe dos sesiones de diálisis peritoneal semanales. A los diez días del ingreso: valor hematocrito: 20 %. Reticulocitos: 0 % Médula ósea: aumento de las series granulocítica y megacariocítica. Serie roja: 1 %. Aislados proeritroblastos de tamaño gigante. La urea es de 97 mg/100 ml. Plaquetas: $210 \times 10^3/\text{mm}^3$. Durante 8 días la cifra de reticulocitos en sangre periférica es de 0 %. Se le transfunde otro litro más de sangre. A los 18 días de su ingreso el valor hematocrito es de 30 %, hemoglobina 10,8 gr/100 ml y los reticulocitos de 0,5 %, que van aumentando paulatinamente y el día 25 son de 6 %. La colemia total es de 0,95 mg/100 ml.

Biopsia renal: afectación glomerular difusa, con necrosis de los penachos glomerulares por trombos hialinofibrinoides. Arteriolas con necrosis fibrinoide. Espacios subcapsulares muy aumentados de tamaño. Existen pocos glomérulos completamente normales. Diagnóstico: Glomerulonefritis aguda. (Figuras n^{as}. 4 y 5).

Tres meses más tarde, la paciente presenta: valor hematocrito: 42% Hemoglobina: 14 gr/100 ml. Reticulocitos: 2.2%. Urea: 27 mg/100 ml. Creatinina: 0,80 mg/100 ml. Orina normal.

Médula ósea: Celularidad buena. Megacariocitos y serie granulocítica normales. Serie roja: 31 %.



Fig. nº 4

Paciente nº 4. Biopsia renal: Glomérulos con trombos
hialino fibrinoides.



Fig. nº 5

Paciente nº 4. Biopsia renal: Glomérulo de la figura anterior en la que se observan 2 trombos.

5.- D.A.G. 30 años. Hembra.

Comienza 3 meses antes con dolor lumbar, disuria y orinas oscuras. El cuadro cede y se encuentra bien hasta 15 días antes de su ingreso en que presenta fiebre de 39°C, con tos y sin expectoración. Desde hace 3 días, fiebre de 40°C, orinas oscuras y turbias. Dolor en fosas renales y disnea progresiva. A su ingreso, fiebre elevada. La enferma está inconsciente con convulsiones generalizadas. Hiperreflexia. Taquicardia a 130 l/m. Cuadro hemorrágico: múltiples lesiones equimóticas y petequiales. Hematuria, hemorragias en mucosa bucal. Cuadro febril: 40°C. Presión arterial: 115/80 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 16 %. Hemoglobina: 5,3 gr/100 ml. Reticulocitos: 18.0 %. Leucocitos: $14 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: frecuentes células burr, esferocitos y hematíes espiculados.

GOT: 60mU/ml. GPT: 83mU/ml. Bilirrubina total: 1.90mg/l-- ml (bilirrubina indirecta: 1,20 mg/100 ml, bilirrubina directa: 0,70 mg/100 ml) Hemoglobina en plasma: 50 mg/100 ml.

Urea: 172 mg/100 ml. Creatinina: 2,7 mg/100 ml. Orina: proteinuria: 2 gr/l. Sedimento: intensa hematuria. Complemento C_3' : 40 mg/100 ml

Ionograma en sangre: Sodio: 140 mEq/l. Potasio: 3.8 mEq/l. Cloro: 102 mEq/l. Bicarbonato: 19,8 mEq/l. Estudio de coagulación: plaquetas: $30 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 38" (control 38"). Tiempo de protrombina 13" (Control 13"). Factor V: 68%. Tiempo de Trombina: 28" (Control 21"). Fibrinógeno: 200 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 76 µg/ml. L.C.R.: Albúmina: 0,41 gr/l; glucosa: 0,75 gr/l, Cloruros: 8 gr/l.



Fig. nº 6

Paciente nº 5. Riñón: Trombos en capilares glomerulares.



Fig. nº 7

Paciente nº 5. Cerebro: Tinción de PAS. Trombos PAS positivos. Depósito subintimal PAS positivo.

Con el diagnóstico previo de P.T.T. se comienza tratamiento con metilprednisolona (60 mg/día) y heparina i.v. (5.000 U/cada 6 horas). A pesar de ello, la urea sube progresivamente y la enferma se somete a diálisis peritoneal. A los 30 minutos comienza con periodos de apnea, presentando una parada cardiorespiratoria. No fue posible la recuperación.

Estudio necrópsico: hemorragias petequiales en piel, mucosas y superficies serosas. Hemorragias confluentes más extensas a nivel miocárdico y renal.

Desde el punto de vista histológico se evidencian trombos hialinos fibrinoplaquetarios diseminados en hígado, riñón, miocardio, páncreas, bazo y cerebro.

Riñón: Se observan numerosos trombos hialinos en la totalidad de los glomérulos. Arteriolas con proliferaciones endoteliales (formación glomeruloide) y depósito fibrinoide. Dilataciones aneurismáticas fusiformes (microaneurismas). (Fig. 6)

Cerebro: Diseminados por el parénquima cerebral se observan numerosos focos hemorrágicos. Microtrombos en vasos cerebrales. Depósitos subendotelioides hialinos con dilataciones aneurismáticas (Fig .7)

En las tablas n.ºs. 7 y 8 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica, a su ingreso.

TABLA N° 7

SINDROME UREMICO HEMOLITICO. PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO A SU INGRESO

ENFERMO N°	1	2	3	4	5
Edad/Sexo	10 / V	3 / V	4 meses / H	35 / H	30 / H
Fiebre	No	No	+	+++	+++
Hemorragias	Epistaxis	Petequias.Equimosis	Hematomas.Melenas	Metrorragias Hematuria	Petequias.Hematuria
Ictericia	+	No	+	+	No
T.Arterial(mm Hg)	110 / 70	130 / 90	140 / 80	170 / 110	115 / 80
Hb (gr/100 ml)	8	8.3	7.8	6.8	5.3
Plaquetas /x10 ³ /mm ³	70	80	60	105	30
Reticulocit.(%)	30.8	18.5	12.8	8	18
Alteraciones Morfología eritrocitaria.	+++	++	+++	+++	+++
Billirrubina Total/Ind. (mg / 100 ml)	4.2/3.6	0.9 / 0.5	3/2.4	2.7 / 1.5	1.9 / 1.2
Proteinuria (Gr./l)	2.6	1.7	2.4	2.3	2
Sedimento urinario	Hematuria. Ci- lindros hialinos granulosos	Hematuria.Cilindros	Hematuria	Hematuria. Cilindros	Hematuria
Urea (mg / 100 ml)	111	280	420	450	172
Creatinina (mg/100 ml)	1.6	2.8	6.8	8.8	2.7
Clinica inicial	Proceso viral	Diarreas	Vómitos	Vómitos	Molestias lumbares

TABLA N° 8

SINDROME UREMICO HEMOLITICO. PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA
ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

ENFERMO N°	1	2	3	4	5
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	70	80	60	105	30
T. Cefalina kaolin (Sg)	47	38	70	49	38
T. Protrombina (Sg)	13	13	17	13	13
Factor V (%)	100	100	43	100	68
T. Trombina (Sg)	26.5	21	41	25	28
Fibrinógeno (mg/100 ml)	330	280	200	180	200
P.D.F. ($\mu\text{g/ml}$)	27.2	42	40	-	76

- No realizado.

b).- Microangiopatía hemolítica y carcinomatosis generalizada

6.- E.C.G. 48 años, varón.

Comienza un año antes de su ingreso con astenia, anorexia, dolor en epigastrio y mareos. Pérdida de 25 Kg. de peso. En los últimos días, epistaxis y melenas.

Cuadro hemorrágico: púrpura, hematomas, gingivorragias, epistaxis y melenas. Cuadro febril: no. Presión arterial: 130/80 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: si.

Exploración: Se palpa masa dura en epigastrio.

Analítica: valor hematocrito 17 %. Hemoglobina: 5.2 gr/100 ml. Reticulocitos: 32.0 %. Leucocitos: $11 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosas células en casco, hematies triangulares y células burr. Aislados esferocitos.

GOT: 32mU/ml, GPT: 34mU/ml. LDH sérica: 580mU/ml. Bilirrubina total: 2,40 mg/100 ml (indirecta: 1,50mg/100 ml, directa: 0,90 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: 22 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: +.

Urea: 100 mg/100 ml. Creatinina: 2,37 mg/100 ml). Orina: densidad: 1036. Proteinuria: indicios. Hemoglobina: negativa. Sedimento: Cilindros hialinos.

Estudio de coagulación: plaquetas $40 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo cefalina-Kaolin: 43" (c39"). Tiempo protrombina: 16" (control 13"). Factor V: 78 %. Tiempo Trombina: 28" (c 20"). Fibrinógeno: 180 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Estudio gastroduodenal: Defecto de replección a nivel de curvatura mayor.

Biopsia gástrica por gastroscopia: Adenocarcinoma mucoide de estómago.

Punción esternal: Gran riqueza de las 3 líneas hematopoyéticas. Hiperplasia de megacariocitos y de serie roja. Micrometástasis de adenocarcinoma.

El enfermo a lo largo de su estancia en el hospital recibe tratamiento oncológico y transfusiones de sangre, sin obtener ninguna mejoría, falleciendo aproximadamente a los 2 meses de su ingreso con hematemesis y melenas.

7.- C.N.J. 66 años. Hembra

Enferma que bruscamente presenta dolor en columna dorsal, hombro derecho y cadera izqda. Posteriormente palidez, anorexia, vómitos, e ingresa con polaquiuria y desorientación. Molestias en vacío derecho.

Cuadro hemorrágico: melenas. Cuadro febril: no. Presión arterial: 140/90 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 20 %. Hemoglobina: 6.7 gr/100 ml. Reticulocitos: 10.8 %. Leucocitos: $10 \times 10^3/\text{mm}^3$, con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: numerosas células en casco, células burr y aislados esferocitos. Normoblastos 3 %. Plaquetas: $230 \times 10^3/\text{mm}^3$ GOT: 38mU/ml, GPT: 42mU/ml. Bilirrubina total: 2.4 mg/100 ml. (indirecta: 1.8 mg/100 ml, directa: 0,6 mg/100 ml). LDH sérica: 1800mU/ml. Hemoglobina en plasma: 23 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: +. Haptoglobinas: 22 mg/100 ml. Complemento sérico (C_3): 112 mg/100 ml.

Urea: 180 mg/100 ml. Creatinina: 2.20 mg/100 ml. Orina: Albúmina: indicios. Sedimento: 10-15 hematíes por campo. 10 leucocitos por campo.

Punción esternal: Hiperplasia de las series roja y megacriocítica. Metástasis de grandes células claras. Calcio en suero: 14.5 mg/100 ml. Acido úrico: 14.7 mg/100 ml.

Pielografía: imágenes compatibles con hipernefroma de riñón derecho.

La enferma es tratada con furosemida, 40 mg/diarios de Urbasón y Progevera y a continuación se realiza Nefrectomía derecha. El riñón está ocupado por una gran masa. No invasión de la vena renal. No se encuentran adenopatías regionales.

Diagnóstico anatomopatológico: Hipernefroma.

Radiología ósea: Múltiples lesiones osteolíticas en columna lumbar, iliacos y húmero derecho.

8.- P.A.E. 69 años. Varón

Comienza hace 6 meses con dolor en epigastrio, que no se calma ni con la ingesta, ni con alcalinos. Náuseas y vómitos en posos de café. Desde hace 2 meses disfagia para alimentos sólidos.

El día de su ingreso, hematemesis copiosa seguida después de melenas. Astenia y pérdida de 6 Kg de peso.

Cuadro hemorrágico: hematemesis y melenas. Cuadro febril: no.

Presión arterial: 145/90 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica valor hematocrito: 28 %. Hemoglobina: 7,7 gr/100 ml.
Reticulocitos: 7 %. Leucocitos: $6.4 \times 10^3/\text{mm}^3$. Cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: células en casco, células burr, esferocitos. Parcial hipocronia.

GOT: 48mU/ml. GPT: 15mU/ml. LDH sérica: 980mU/ml. Bilirrubina total: 1,30 mg %. (bilirrubina directa: 0,50 mg/100 ml. Indirecta: 0,80 mg/100 ml). Fosfatasa alcalina: 182mU/ml. Hemoglobina en plasma: negativa. Hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: negativa.

Urea: 56 mg/100 ml. Creatinina: 1.10 mg/100 ml. Orina: densidad: 1020. Proteinuria: no. Sedimento: nada anormal.

Estudio de coagulación: plaquetas: $59 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo cefalina-Kaolin: 59" (control 38"). Tiempo de protrombina: 30" (control 13"). Factor V: 30 %. Tiempo de trombina + de 2 minutos. Fibrinólisis: 90 m. Tiempo de cefalina Kaolin mezcla plasma enfermo + control 43". Tiempo de protrombina mezcla plasma enfermo _ control 14". Tiempo de protrombina con adicción de fibrinógeno. 17". Tiempo de trombina mezcla plasma enfermo + control 38". Fibrinógeno: 35 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Exploración gastroduodenal: Estómago: antro y cuerpo estrechados y rígidos por carcinoma escirro, que infiltra los 2/3 distales del estómago.

Punción esternal: marcada disminución de la celularidad con descenso de las 3 líneas hematopoyéticas. Micrometástasis de células pequeñas de naturaleza epitelial.

Durante su estancia en el hospital, el enfermo continua sangrando y la tensión cae siendo la diastólica inferior a 4 mm Hg, falleciendo.

do a las 48 horas de su ingreso.

9.- JA.S. 77 años. Hembra

Enferma que refiere desde hace 7 meses dolor en región lumbosacra que se irradia a glúteo derecho y parte anterolateral del mismo lado, llegando al tobillo. Parestesias e impotencia funcional. Astenia, anorexia y pérdida de 14 Kg. de peso.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: no. Presión arterial: 120/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 28 %. Hemoglobina: 8.7 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.6 %. Leucocitos: $16 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosas células en casco, células triangulares y células burr. Aislados esferocitos.

GOT: 76mU/ml. GPT: 39mU/ml. LDH sérica: 515mU/ml. Proteínas totales: 5.8 mg/100 ml. Fosfatasa alcalina: 367mU/ml.

Urea: 76 mg/100 ml. Creatinina: 1.32 mg/100 ml. Haptoglobinas: 50 mg/100 ml. Complemento (C_3): 140 mg/100 ml. Hemoglobina en plasma: negativa, hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: +. Orina: densidad: 1020. Proteinuria: indicios, hemoglobina: ++. Sedimento: microhematuria, abundantes cilindros granulosos e hialinos.

Estudio de coagulación: plaquetas: $250 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 36" (control 36"). Tiempo de protrombina: 13.5" (control 12"). Factor V: 68 %. Tiempo de Trombina: 27" (control 17"). Tiempo de reptilase: 18,5" (control 13"). Fibrinógeno: 690 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 20 ug/ml.

Exploración de tiroides, mamas, genitales, estómago, esófago e intestino delgado: normales.

Radiología ósea: se observan lesiones mixtas osteolíticas y osteoblásticas a nivel de L3 , L4 y rama isquiopubiana. Lesiones micronodulares pulmonares con linfangitis cracinomatosa.

Urografía: riñones con atrofia cortical.

La enferma es dada de alta a petición propia, sin dar lugar a terminar el estudio.

10.- O.V.D. 40 años. Hembra.

Enferma que un mes antes de su ingreso comienza con dolor en columna lumbar que se irradia a miembro inferior izqdo. El dolor disminuye con el reposo y con el calor. Refiere asimismo calambres, acorchamiento y frialdad en M.I.I. Actualmente los dolores le imposibilitan la deambulación.

Astenia, anorexia, pérdida de 4 Kg. de peso. Palidez de piel y mucosas.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: no. Presión arterial: 120/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: si (subictericia conjuntival).

Analítica valor hematocrito: 19 %. Hemoglobina: 6.2 gr %. Reticulocitos: 11.2%. Leucocitos: $10 \times 10^3/\text{mm}^3$, con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: numerosas células en casco, hematíes triangulares y células burr. Normoblastos: 9 %.

GOT: 53mU/ml, GPT: 43mU/ml, LDH sérica: 437mU/ml. Fosfatasa alcalina: 368mU/ml. Proteínas totales: 6.1 g/100 ml. Bilirrubina total: 2.1 mg/100 ml (Bilirrubina indirecta: 1,9 mg/100 ml, directa: 0.2 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: negativa. Hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: negativa.

Urea: 17 mg/100 ml. Creatinina: 0,80 mg/100 ml. Orina: densidad: 1020. Proteinuria: no. Sedimento: nada anormal.

Estudio de coagulación: plaquetas: $60 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 39" (control 36"). Tiempo de protrombina: 15" (control 12"). Actividad 56 %. Factor V: 45 %. Factor II 68 %. Tiempo de trombina: 24" (control 17"). Fibrinógeno: 260 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 52 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Punción esternal: Hiperplasia de megacariocitos y de serie roja.

Micrometástasis de células grandes y de protoplasma claro, posible adenocarcinoma.

Radiografías óseas: imágenes líticas en isquion y cotilo izquierdos. Metástasis vertebrales, con compresión medular a nivel L_1 , L_2 . Aplastamiento vertebral de D_6 , D_7 , D_{11} , L_1 , L_2 , L_5 , y S_1 .

Mielografía: compresión medular por metástasis múltiples.

Biopsia de ovario: Metástasis ovárica bilateral de un carcinoma mucinoso. Vasos con trombos tumorales.

Biopsia de adenopatía cervical: adenocarcinoma mucoide.

Evolución: se la interviene realizándose una laminectomía con liberación radicular. Evoluciona hacia una paraplejía completa. En el

postoperatorio disnea progresiva, con infiltrado alveolar de linfangitis carcinomatosa, falleciendo días después.

11.- J.R.G. 18 meses. Varón.

A los 6 meses es operado de Rabdomiosarcoma de próstata. Se encuentra bien hasta los 13 meses, en que comienza con vómitos y fiebre de 38-39°C, palpándose en región umbilical una tumoración redondeada y dura. Es tratado con adriamicina y genoxal. En la actualidad ingresa con anorexia, vómitos, melenas, fiebre y marcada afectación general.

Cuadro hemorrágico: melenas, cuadro febril: 38°C. Presión arterial: 115/90 mm Hg. Transfusiones anteriores: si, hace 12 meses. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 26 %. Hemoglobina: 7.6 gr/100 ml. Reticulocitos: 18.3 %. Leucocitos: $10.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: Numerosas células en casco, células burr y esferocitos. Normoblastos 10 %.

GOT: 75mU/ml, GPT: 37mU/ml, LDH sérica: 1630mU/ml. Bilirrubina total: 1,51 mg/100 ml (indirecta: 0,81 mg/100 ml, directa: 0,70 mg/100 ml). Proteínas totales: 5,20 gr/100 ml. Hemoglobina en plasma: negativa. Urea: 20 mg/100 ml. Creatinina: 1,30 mg/100 ml.

Orina: Proteinuria: 10 gr/l. Hemoglobina ++. Sedimento: 20 hematies por campo, piuria, cilindros granulosos.

Estudio de coagulación: plaquetas: $123 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 30" (control 36"). Factor V: 85 %. Tiempo de Trombina: 18' 5" (control 18"). Fibrinógeno: 319 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina 180 µg/ml.

Radiología ósea: múltiples metástasis óseas generalizadas en columna dorsal, lumbar y pelvis.

El niño continua con fiebre a lo largo de su estancia en el hospital, con deterioro progresivo, melenas, necesitando varios litros de sangre hasta su fallecimiento.

12.- J.S.P. 33 años, Varón.

Comienza hace 2 meses con cambio de carácter. Hace 1 mes, dolor en epigastrio, fiebre e ictericia, que se interpretan como debidos a cálculo enclavado en colédoco. En la actualidad fiebre, ictericia y dolor agudo en epigastrio. Se le realiza colecistectomía y extirpación de adenopatía en hileo hepático.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: 37,5 - 38° C. Presión arterial: 120/80 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: si.

Analítica: valor hematocrito: 29 %. Hemoglobina: 8 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.6 %. Leucocitos: $7.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: numerosas células en casco, hematíes crenados, células burr y esferocitos. Normoblastos 3 %.

GOT: 120mU/ml, GPT: 85mU/ml, LDH sérica: 750mU/ml. Bilirrubina total: 5 mg/100 ml (indirecta: 2,70 mg/100 ml, directa: 2,30 mg/100 ml). Hemosideruria: negativa.

Urea: 60 mg/100 ml. Creatinina: 1,20 mg/100 ml. Orina: densidad 1016. Proteinuria: indicios. Hemoglobina: no. Sedimento: 5 leucocitos x campo, aislados hematíes.

Estudio de coagulación: plaquetas $80 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 41,5" (control 34"). Factor V: 53 %. Tiempo de Trombina: 25" (control 21"). Fibrinógeno: 145 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 120 $\mu\text{g/ml}$.

Punción esternal: marcada hiperplasia de las 3 líneas hematopoyéticas con abundantes megacariocitos. Serie roja que importa el 150 % de la serie granulocítica. Micrometástasis de naturaleza epitelial.

Biopsia ganglionar: micrometástasis de adenocarcinoma mucosoide, de posible origen pancreático. En la intervención se encuentra carcinoma de cuerpo y cola de páncreas.

Evolución: El enfermo se deteriora progresivamente, con hiperpirexia y shock, falleciendo un mes después de su ingreso.

13.- J.V.P. 58 años. Varón.

Desde hace 3 meses, dolor en columna dorsolumbar que disminuye en cama y cede con analgésicos. Fiebre de 38°C , cefaleas, astenia, anorexia, pérdida de unos 10 Kg de peso en los últimos meses.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: $38-38,6^{\circ}\text{C}$. Presión arterial: 135/80 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: si.

Analítica: valor hematocrito: 30 %. Hemoglobina: 9.6 gr/100 ml. Reticulocitos: 5.4 %. Leucocitos: $8 \times 10^3/\text{mm}^3$ con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: Numerosos esferocitos, células en casco y células burr.

GOT: 46mU/ml, GPT: 20mU/ml. LDH sérica: 475mU/ml. Bilirrubina total: 3,20 mg/100 ml (indirecta: 1.90 mg/100 ml, directa: 1,30 mg/100 ml).

Hemoglobina en plasma: negativa. Hemoglobina en orina: negativa.

Urea: 16 mg/100 ml. Creatinina: 1,10 mg/100 ml, Orina: densidad: 1024. Proteinuria: no. Hemoglobina: no. Sedimento: 1-2 leucocitos por campo.

Estudio de coagulación: plaquetas: $122 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 41" (control 38"). Factor V: 72 %. Tiempo de Trombina: 23" (control 21"). Fibrinógeno: 300 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: negativos.

Punción esternal: Médula hiper celular con hiperplasia de las 3 líneas hematopoyéticas. Micrometástasis de adenocarcinoma.

Tacto prostático: tumoración dura y dolorosa de la que se toma biopsia que confirma el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Radiología ósea: múltiples lesiones osteocondensantes a nivel de columna dorsal, lumbar y huesos de la pelvis.

Gammagrafía hepática: Numerosos nódulos tumorales en el hígado.

El enfermo es tratado con estrógenos, a pesar de ello, empeora progresivamente. Mes y medio después de su ingreso presenta un valor hematocrito: 20 %, hemoglobina: 6,4 gr/100 ml, reticulocitos: 13 %. Normoblastos 10 %. Morfología eritrocitaria con numerosos hematíes crenados y células burr.

14.- A.C.L. 66 años. Varón.

Desde hace 6 meses, dolor en cadera izqda, incluso en reposo con irradiación a rodilla del mismo lado. Ultimamente, náuseas y vómitos,

astenia y anorexia, gingivorragias y múltiples hematomas. Ha perdido 10-12 Kg. de peso en éstos 6 meses. Ingresó de urgencia con hematemesis que requiere transfusión de 1 litro de sangre.

Cuadro hemorrágico: hematomas, gingivorragias, hematemesis, epistaxis. Cuadro febril: no. Presión arterial: 130/70 mm Hg. Transfusiones anteriores: 1 litro de sangre el día anterior al estudio. Ictericia: no.

Analítica: Valor hematocrito: 16 %, Hemoglobina: 5.2 gr/100 ml. Reticulocitos: 8 %. Leucocitos: $2.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ con cuadro leucoeritroblástico. Morfología eritrocitaria: numerosas células burr, aislados esferocitos. 9 % de normoblastos.

GOT: 60mU/ml, GPT: 43mU/ml. LDH: 1347mU/ml.

Bilirrubina total: 1,80 mg/100 ml (indirecta: 1,20 mg/100 ml, directa: 0,60 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: 40 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: negativa. Hemosideruria: negativa. Urea: 78 mg/100 ml. Creatinina: 1,75 mg/100 ml. Orina: densidad 1022. Proteinuria: indicios. Hemoglobina: +. Sedimento: 20 hematíes por campo.

Estudio de coagulación: plaquetas $31 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 37" (control 38"). Factor V: 24 %. Tiempo de Trombina 33" (control 21"). Fibrinógeno: 130 mg/100 ml.

Radiología ósea: Osteocondensación a nivel de columna lumbar y dorsal y ambos iliacos.

Punción esternal: marcada disminución de la celularidad fundamentalmente de las series megacariocítica y roja. Micrometástasis de naturaleza epitelial.

Biopsia de próstata: Adenocarcinoma.

Fosfatasa ácida: 8,6 U B Fosfatasa alcalina: 16.9 U B

Al enfermo se le trata con Genoxal (100 mg/día), Sintestrol (100 mg/día) y heparina cálcica (5000 U/cada 6 horas durante 6 días) mejorando parcialmente.

3 meses después de su ingreso presenta los siguientes datos analíticos: Valor hematocrito: 29 %, hemoglobina: 9,5 gr/100 ml. Reticulocitos: 2.2 %. Leucocitos $3.5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Han disminuido las células burr. Estudio de coagulación: plaquetas $93 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 30" (control 35"). Factor V: 90 %. Tiempo de Trombina: 20" (control 22"). Fibrinógeno: 330 mg/100 ml.

En las tablas n^{as}. 9 y 10 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con microangiopatía hemolítica y carcinomatosis generalizada a su ingreso.

TABLA N° 9

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN CARCINOMATOSIS GENERALIZADA. DATOS CLINICOS DE LABORATORIO A SU INGRESO

ENFERMO N°	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Edad/Sexo	48 / V	66 / H	69 / V	77 / H	40 / H	18 m/V	33 / V	58/V	66/V
Diagnóstico	Adenocarcino- ma mucoides de estómago	Hipernefro- ma.	Carcinoma esci- rral de estóma- go.	Carcinoma ?	Adenocarcinoma de estómago.	Rabdomiosar- coma de pró- stata.	Adenoc.mu- pancreas.	Adenocarci- noma de pró- stata.	Adenoc. de pró- stata.
Fiebre	No	No	No	No	No	++	+	++	No
Hemorragias	Púrpura, gingi- vorrugas epistaxis	Melénas	Hematemesis Melénas	No	No	Melenas	No	No	Hemato- mas gin- givorra- gias.
Ictericia	++	+	No	No	+	NO	++	++	No
Tensión Art. (mmHg)	130/80	140/90	145/90	120/60	120/60	115/90	120/80	135/80	130/70
Hemoglobina (gr/100ml)	5.2	6.7	7.7	8.7	6.2	7.6	8	9.6	5.2
Reticulocitos (%)	32.0	10.8	7.0	8.6	11.2	18.3	8.6	5.4-13.0	8.0
Alteraciones morfoló- gicas de los eritro- citos.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
Bilirrubina total/in- directa (mg/100 ml)	2.4/1.5	2.4/1.8	1.3/0.8	-	2.1/1.9	1.5/0.8	5.0/2.7	3.2/1.9	1.8/1.2
Proteinuria (gr/l)	Indicios	Indicios	No	Indicios	No	10	Indicios	No	Indicic
Sedimento urinario (x campo)	Cilindros hialinos	Hemáties (10- 15) leuco. (10)	Nada anor- mal	Microhematuria cilindros	Nada anor- mal.	Hemáties (20) Piuria cilind.	Hemáties (ais- lados). Leuco citos (5) (aislad.) (20)	Leuco- citos	Hema- tias
Urea (mg/100 ml)	100	180	56	76	17	20	60	16	78
Creatinina (mg/100ml)	2.3	2.2	1.1	1.3	0.8	1.3	1.2	1.1	1.7
Metástasis óseas	No	Múltiples os- teolíticas	-	Múltiples os- teolíticas	Múltiples os- teolíticas	Múltiples os- teolíticas.	No	Múltiples osteo- blásticas.	Múltiples osteo- blásticas.
Función esternal	Micrometás- tasis.	Micrometástas- sis.	Micrometás- tasis.	-	Micrometás- tasis.	-	Micrometás- tasis.	Microme- tástasis	Microme- tástasis

- No realizado

TABLA N^o 10

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN CARCINOMATOSIS GENERALIZADA. ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

ENFERMO N ^o	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Plaquetas(x10 ³ /mm)	40	230	59	250	60	123	80	122	31
T. cefalina Kaolin(Sg)	43	-	59	36	39	30	41.5	41	37
T. Protrombina (Sg)	16	-	30*	13,5	15	13	15	13,5	18
Factor V (%)	78	-	30	68	45	85	53	72	24
T. Trombina (Sg)	28	-	+2 m	27**	24	18.5	25	23	33
Fibrinógeno (mg/100ml)	180	-	35	690	260	319	145	300	130
P.D.F. (µg/ml)	80	-	150	20	52	180	120	Neg.	-

* T. de protrombina con fibrinógeno 17"

** T. de Reptilase 18,5" (control 13")

- No realizado

c).- Microangiopatía hemolítica y lupus eritematoso diseminado.

15.- J.M.B. 17 años. Hembra.

Cuatro días antes de su ingreso y después de haber permanecido al sol, náuseas, vómitos, astenia, orinas hematóricas. Ingresó de urgencia con fiebre alta y epistaxis.

Cuadro hemorrágico: epistaxis y hematuria. Cuadro febril: 38 - 39°C. Presión arterial: 110/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: Si.

Analítica: valor hematocrito: 24 %. Hemoglobina: 8 gr/100 ml.

Reticulocitos: 16.5 %. Leucocitos: $10.4 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: hematíes triangulares, esferocitos, crenados y células burr. Normoblastos 12 %. Test de Coombs: Negativo.

GOT: 65mU/ml. GPT: 135mU/ml. Bilirrubina total: 2,30 mg/100 ml. (bilirrubina indirecta: 1,30 mg/100 ml, bilirrubina directa: 1 mg/100 ml.). Urea: 45 mg/100 ml) Creatinina: 0,50 mg/100 ml. Orina: Densidad 1026. Proteinuria: 1,40 gr/l. Hemoglobina: +++. Sedimento: Microhematuria, leucocitos: 6 - 8 por campo.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $12 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 35" (control 35"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 33" (control 20"). Fibrinógeno: 377 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 32 µg/ml. Test de Coombs: Negativo. Test de Ham: Negativo.

Punción esternal: Hiperplasia de las 3 líneas hematopoyéticas fundamentalmente de la serie roja.

Fenómeno LE: Positivo. Anticuerpos antinucleares: Positivos.

Evolución: Se le inicia terapéutica con esteroides y heparina i.v. con lo que la sangre se normaliza y las plaquetas se remontan a $266 \times 10^3/\text{mm}^3$ con urea, creatinina y estudio de coagulación normales.

Mes y medio después de haberla dado de alta, ingresa nuevamente porque desde hace 3 días presenta metrorragias, palidez e ictericia. Lesiones purpúricas en extremidades. El día de su ingreso, pérdida brusca de conciencia durante unos minutos, sin convulsiones ni otra sintomatología neurológica.

Cuadro hemorrágico: Lesiones purpúricas en piernas, metrorragias. Tensión Arterial: 110/60 mm Hg. Ictericia: Si.

Analítica: Valor hematocrito: 20 %. Hemoglobina: 6,1 gr/100 ml. Reticulocitos: 13,4 %. Leucocitos: $30.5 \times 10^3/\text{mm}^3$, con desviación izqda. Morfología eritrocitaria: hematies crenados, triangulares, células burr y aislados esferocitos. Test de Coombs: Negativo. Hemoglobina en plasma: 252 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: 340 mg/100 ml. Hemosideruria: ++

Urea: 60 mgr %. Creatinina: 1,80 mg %. Orina: Proteinuria: Indicios. Hemoglobina: +++ . Sedimento: Hematuria macro y microscópica.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $12 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 39" (control 40"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 32" (control 19"). Fibrinógeno: 360 mg %. Productos de degradación de la fibrina: 40 $\mu\text{g/ml}$.

Al día siguiente de su ingreso comenzó a presentar episodios transitorios de desorientación, afectación psicomotora y coma, falleciendo al día siguiente sin recuperar la conciencia.

No pudo realizarse la autopsia.

16.- T.N.P. Edad 50 años. Hembra.

Comienza hace 3 años con dolor y edemas en ambas rodillas y en articulación tarsometatarsiana.

Hace 2 años, coloración eritematosa en cara, principalmente en mejillas, que cursan por brotes, acompañados de fiebre. Astenia y anorexia. Se diagnostica de Lupus eritematoso diseminado y se trata con inmunosupresores (Imurel), mejorando su sintomatología, desapareciendo la fiebre y mejorando el estado general.

Tres días antes de su nuevo ingreso, hematemesis en posos de café. Hematuria. Fiebre de 39°C. A las 48 horas de su ingreso, ileo paralítico, anuria y coma.

Cuadro hemorrágico: Hematemesis, hematuria. Melenas. Púrpura.

Cuadro febril: 38.5 - 39°C. Presión arterial: 160/110 mm Hg.

Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 25 %. Hemoglobina: 7.8 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.8 %. Leucocitos: $5.7 \times 10^3/\text{mm}^3$. Normoblastos: 2 %. Morfología eritrocitaria. Frecuentes hematies espiculados, hematies crenados y células burr. Aislados esferocitos.

GOT: 172mU/ml, GPT: 77mU/ml. Bilirrubina total: 1.5 mg/100 ml (indirecta: 0.8 mg/100 ml, directa 0,7 mg/100 ml). Urea: 160 mg/100 ml. Creatinina: 2,10 mg/100 ml. Glucemia basal: 230 mg/ml. Iones en sangre: Na + : 136 mEq/l. K + : 3.4 mEq/l. Cl - : 90 mEq/l. y CO_3H^- 18 mEq/l. Fenómeno LE: Positivo. Anticuerpos antinucleares: Positivos. Orina: Densidad 1016. Proteinuria: 2 gr/l. Sedimento: Hematuria macro y microscópica, cilindros granulosos.

Estudio de coagulación: Plaquetas $10 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 60"

(control 38"). Tiempo de Protrombina 23" (control 13"). Actividad: 37 %
Factor V: 18 %. Tiempo de Trombina 38" (control 22"). Fibrinógeno: 80
mg/100 ml.

Test de Coombs: Negativo.

Se le instaura tratamiento con heparina i.v. 30.000 U/día repartidas
5000 U/cada 4 horas. Sin embargo, la enferma fallece sin recuperar la
conciencia, habiéndole pasado solamente 10.000 U.

No pudo realizarse la necropsia.

17.- B.M.N. 20 años. Hembra.

Comienza hace mes y medio con edemas palpebrales y maleolares, más
intensos por las tardes. A la semana, cuadro de tos, expectoración a
veces hemoptoica, fiebre de 38 - 39°C y posteriormente febrícula, oli-
guria y orinas de color oscuro. En la actualidad, a la sintomatología
anterior se añade dolor en región lumbar, cefaleas, vómitos, astenia,
anorexia y epistaxis,

Cuadro hemorrágico: epistaxis y hematuria. Cuadro febril: 39°C
Presión arterial: 170/100 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Icte-
ricia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 27 %. Hemoglobina: 8.2 gr/100 ml.
Reticulocitos: 10.8 %. Leucocitos: $5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocita-
ria: Numerosos hematies triangulares, crenados numerosas células burr.
Aislados esferocitos.

GOT: 45mU/ml, GPT: 74mU/ml. LDH sérica: 680mU/ml. Bilirrubina to-

tal: 0.90 mg/100 ml (indirecta: 0,60 mg/100 ml, directa: 0,30 mg/100 ml). Proteínas totales: 4.50 gr/100 ml. Albúmina: 1.76, Gamma-globulina: 1,07 gr/100 ml).

Hemoglobina en plasma: Negativa. Hemosideruria: Negativa.

Test de Coombs: Negativo. Complemento (C_3): 44 mg/100 ml.

Poder complementario total: (H. 50) 10 U.

Urea: 93 mg/100 ml. Creatinina: 2.7 mg/100 ml. Orina: Densidad 1015. Proteinuria: 3.7 gr/l. Hemoglobina: ++. Sedimento: 100 hematies por campo. Cilindros granulosos y cereos.

Estudio de coagulación: Plaquetas $31 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin 46" (control 38"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 29" (control 30"). Fibrinógeno: 235 mg/100 ml. Fenómeno LE: Positivo. Anticuerpos antinucleares: Positivos.

Urograma intravenoso: riñón de forma, contorno y tamaño normales. Concentra poco el contraste, no apareciendo hasta la radiografía practicada a los 20 minutos.

Ionograma en sangre: Sodio: 144 mEq/l. Potasio: 5.1 mEq/l. Cloro: 111 mEq/l. Bicarbonato: 22,5 mEq/l.

Biopsia renal: Glomerulonefritis membranoproliferativa.

La enferma comienza con Urbason / 100 mgr/diarios. Imurel, Adelfan y Aldomet, con lo cuál va mejorando paulatinamente, corrigiéndose la anemia y dándose de alta al mes y medio del ingreso con remisión del cuadro de microangiopatía hemolítica.

En las tablas n^{as}. 11 y 12 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con microangiopatía hemolítica y lupus eritematoso diseminado, a su ingreso.

TABLA Nº 11
=====

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO. DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO A SU INGRESO

ENFERMO Nº.	15	16	17
Edad/Sexo	17 / H.	50 / H	20 / H
Fiebre	+++	+++	+++
Hemorragias	Epistaxis. Hematuria.	Hematemesis. Hematuria. Melenas. Púrpura	Epistaxis. Hematuria
Ictericia	+	No	No
T. Arterial (mm Hg)	110 / 60	160 / 110	170 / 100
Hemoglobina (gr/100 ml)	8	7.8	8.2
Reticulocitos (%)	16.5	8.8	10.8
Alteraciones morfológicas eritrocitos.	+++	+++	+++
Bilirrubina total/indirecta (mg/100 ml).	2.3 / 1.3	1.5 / 0.8	0.2 / 0.6
Proteinuria (gr/l)	1.40	2	3.7
Sedimento urinario (x campo)	Microhematuria 6 - 8 leucocitos	Microhematuria cilindros	Microhematuria cilindros
Urea mg/100 ml)	45	160	93
Creatinina (mg/100 ml)	0.5	2.10	2.7
Fenómeno LE	Positivo	Positivo	Positivo
Test de Coombs	Negativo	Negativo	Negativo

TABLA N^o 12

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN LUPUS ERYTEMATOSO DISEMINADO. ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

ENFERMO N ^o .	15	16	17
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12	10	31
T. de cefalina kaolin (Sg)	35	60	46
T. de Protrombina (Sg)	13	23	13
Factor V (%)	100	18	100
T. de Trombina (Sg)	33	38	29
Fibrinógeno (mg/100 ml)	377	80	235
P D F ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	32	-	-

- No realizado



BIBLIOTECA

d) .- Microangiopatía postparto.

18.- A.R.N. 42 años. Hembra.

Durante el embarazo, vómitos incoercibles. Ingresa en el hospital a los 8 meses y medio de embarazo con afectación psicomotora y vómitos. A los 4 días dá a luz un feto macerado que pesa 1,800 Kg., encontrándose en la cara fetal de la placenta, varios hematomas que confirman la sospecha de desprendimiento prematuro de placenta. No sangra excesivamente durante el parto aunque presenta mal estado general, con colapso cardiocirculatorio, por lo que se le transfunden 500 ml de sangre total. Dos días después del parto, presenta ictericia, mal estado general y lesiones purpúricas diseminadas en brazos y piernas.

Cuadro hemorrágico: Metrorragias y petequias. Cuadro febril: No. Presión arterial: 170/100 mm Hg. Transfusiones anteriores: 500 ml en el parto. Ictericia: Si.

Analítica: Valor hematocrito: 28 %. Hemoglobina: 8,2 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.8 %, leucocitos: $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ con franca desviación izqda. Morfología eritrocitaria: numerosos esferocitos, hematíes triangulares y células burr. Normoblastos 5 %.

GOT: 29mU/ml, GPT: 15mU/ml. Bilirrubina total: 6.40 mg/100 ml (indirecta: 2.55 mg/100 ml, bilirrubina directa: 3,85 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: Negativa. Test de Ham: Negativo, Test de Coombs: Negativo. Hemosideruria: Negativa. LDH sérica: 870mU/ml. Urea: 382 mg/100 ml. Creatinina: 5,30 mg/100 ml. Orina: Densidad 1023. Proteinuria: 3.8 gr/l. Hemoglobina: + , Sedimento: Microhematuria.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $55 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefali-

na Kaolin: 45" (control 39"). Tiempo de Protrombina: 145" (control 13"). Factor V: 65 %. Fibrinógeno: 235 mg/100 ml, (8 días antes, 772 mg/100 ml). Tiempo de Trombina: 31" (control 21"). Fibrinolisis (V. Kaulla 60 m.

Punción esternal: Marcada hiperplasia de la serie roja en médula. Aumento de megacariocitos. Hiperplasia de la serie granulocítica.

Fondo de ojo: Hemorragias recientes diseminadas en ambos ojos.

La enferma se trata con heparina i.v. 5000 U/cada 8 horas. A las 24 horas de la heparinoterapia, las plaquetas son de $120 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolín: 45" (control 42"). Factor V: 80 %. Fibrinolisis: 90 minutos.

8 días después: valor hematocrito: 32 %. Hemoglobina: 10 gr/100 ml Leucocitos: $7.3 \times 10^3/\text{mm}^3$. Reticulocitos: 4 %. Morfología eritrocitaria: Con fragmentos de hematíes. Estudio de coagulación: Plaquetas $216 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 45" (control 42"). Tiempo de Trombina: 21" (control 20"). Factor V: 90 %. Fibrinolisis: + 120 m. Urea: 0,30 mg/ml.

La enferma es dada de alta 20 días después, encontrándose bien, sin ninguna sintomatología. A partir de esta época desconocemos la evolución y estado de la lesión renal.

19.- M.I.P. Edad 35 años. Hembra.

Después del parto con feto muerto a término, comienza a sangrar copiosamente por vagina. A las 17 horas del parto, ictericia. Durante las primeras 24 horas del postparto, continúa sangrando aunque más dis-

cretamente que al principio. La enferma está obnubilada y con fetor urémico. Se la transfunde 2.5 litros de sangre total y se la pone 10.000 U de heparina i.v. y posteriormente 7.500 U/cada 6 horas, y 4 gr. de fibrinógeno.

El estudio hematológico se realiza 24 horas después del parto.

Cuadro hemorrágico: Sí. Cuadro febril: 38 - 38,5°C. Presión arterial: 90/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Durante las primeras 24 horas del parto 2.5 litros. En los días sucesivos, 2 litros más. Ictericia: Sí.

Analítica: Valor hematocrito: 18 %. Hemoglobina: 5.2 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.1 %. Leucocitos: $9.5 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Morfología eritrocitaria: Microesferoictos, hematies triangulares y células burr. Normoblastos: 2 %.

GOT: 80mU/ml, GPT: 64mU/ml. Bilirrubina total: 4.80 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 3.60 mg/100 ml. directa: 1.20 mg/100 ml. Hemoglobina en plasma: 21 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: Negativa).

Urea: 200 mg/100 ml. Creatinina: 8.20 mg/100 ml. Orina: Densidad 1014. Proteinuria: Indicios. Hemoglobina: +. Sedimento: 40-50 hematies por campo.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $71 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 60" (control 45"). Tiempo de Protrombina: 25" (control 13"). Factor V: 27%. Tiempo de Trombina: 35" (control 22"). Fibrinógeno: 115 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 200 µg/ml.

La enferma es tratada con heparina i.v., fibrinógeno, transfusiones

de sangre y diálisis peritoneal. A las 36 horas el estudio de coagulación es el siguiente: Plaquetas: $32 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 138" (control 42"). Tiempo de Protrombina: 19" (control 13"). Factor V: 45 %. Tiempo de Trombina: 150" (control 18"). Fibrinógeno: 340 mg/100 ml.

Hemoglobina en plasma: Negativa.

La enferma continua con heparina i.v. cada 6 horas.

Punción esternal (72 horas después del parto): Hiperplasia de las 3 líneas hematopoyéticas. Serie roja de predominio normoblástico. Marcado aumento de megacariocitos.

Una semana después, la enferma ha mejorado clínicamente, no sangra, no fiebre, con diuresis normal.

Análítica: Valor hematocrito: 22 %. Hemoglobina: 8 gr/100 ml. Reticulocitos: 5.5 %. Morfología eritrocitaria: esferocitos, aisladas células burr. Hipocromía.

Urea: 40 mg/100 ml, creatinina: 1.30 mg/100 ml.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $120 \times 10^3/\text{mm}^3$. Factor V: 70 %. Tiempo de Trombina: 28" (control 20"). Fibrinógeno: 420 mg/100 ml.

20.- B.R.N. 22 años. Hembra.

Con los antecedentes de una gestación normal, parto a término, placenta completa y normal, comienza a sangrar abundantemente. La extracción ha sido con fórceps bajo, el feto es vivo y pesa 4,550 Kg. Se la trata con Urbasón, Rheomacrodex y transfusión de sangre total. 8 horas después

del parto, continúa sangrando.

La enferma está shockada y durante este tiempo se la han transfundido 2 litros de sangre y se le han puesto 20.000 U. de heparina i.v. A las 2 horas, se realiza el primer estudio hematológico.

Cuadro hemorrágico: Metrorragias. Cuadro febril: No. Presión arterial: 75-60/50- 40 mm Hg. Transfusiones anteriores al parto: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 18 %. Hemoglobina: 5.8 gr/100 ml. Reticulocitos: 6 %. Leucocitos: $16.7 \times 10^3/\text{mm}^3$, con desviación izqda. Morfología eritrocitaria: esquistocitos, hematies triangulares, hematies crenados y células burr.

GOT: 32mU/ml, GPT: 25mU/ml. Bilirrubina total: 1.05 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0.50 mg/100 ml. bilirrubina directa: 0.55 mg/100 ml). Lacticodehidrogenasa sérica: 340mU/ml. Urea: 52 mg/100 ml. Creatinina: 1.8 mg/100 ml. Orina: Densidad 1018. Proteinuria: Indicios. Hemoglobina +. Sedimento: de 80 - 90 hematies por campo, 20 - 30 leucocitos por campo.

Estudio de coagulación: Plaquetas $83 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de Protrombina, tiempo de Trombina y Tiempo de cefalina Kaolin: incoagulables (está con heparina). Fibrinógeno: 170 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

A las 48 horas el estudio de coagulación es el siguiente: Plaquetas: $49 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 45" (control 40"). Tiempo de Protrombina: 16" (control 13"). Factor V: 60 %. Fibrinógeno: 235 mg/100 ml. La enferma ha dejado de sangrar y se la suspende la heparina.

Durante la siguiente semana, la enferma va mejorando, tanto clínica como analíticamente. El recuento de plaquetas, valor hematocrito, reticulocitos, se van normalizando, de tal manera que, 20 días después del parto los resultados de las pruebas de laboratorio son: Valor hematocrito: 32 %, Hemoglobina: 9 gr/100 ml. Leucocitos: $7.3 \times 10^3/\text{mm}^3$. Reticulocitos: 2.9 %. Plaquetas: $277 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfolo-
logía eritrocitaria: Moderadas alteraciones de la serie roja.

e).- Microangiopatía hemolítica postsepsis.

21.- M.T.C. 42 años. Hembra.

Enferma con el antecedente de diabetes. Desde hace unos meses, dolor en epigastrio que se irradia a hipocondrio izqdo, no acompañadas de náuseas, vómitos, ni ictericia. En la ecografía abdominal se observa colecistitis con colédoco y páncreas normales. Se le realiza colestectomía. En el postoperatorio presenta una neumonía basal izqda que responde a antibióticos. Se le da de alta y a la semana comienza con fiebre de 38°C , polaquiuria y molestias urinarias. Ingresa con fiebre, molestias urinarias, astenia profunda, palidez y subictericia conjuntival. Se diagnostica de infección urinaria y se comienza tratamiento con gentamicina y cefalosporina. Se realiza el estudio hematológico 2 días después de su ingreso.

Cuadro hemorrágico: No. Cuadro febril: 38°C . Presión arterial: 150/110 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: Sí.

Analítica: Valor hematocrito: 22 %. Hemoglobina: 7 gr/100 ml. Reticulocitos: 10 %. Leucocitos: $7.6 \times 10^3/\text{mm}^3$

Morfología eritrocitaria: Células triangulares, esferocitos y células burr.

GOT: 42mU/ml, GPT: 26mU/ml, Bilirrubina total: 3.80 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 2.80 mg/100 ml, bilirrubina directa: 1 mg/100 ml). Glucosa: 260 mg/100 ml.

Hemoglobina en plasma: 36 mg/100 ml. Hemoglobina en orina: Negativa. Hemosideruria: ++. Test de Coombs: Negativo.

Haptoglobinas: 20 mg/100 ml. Complemento C₃: 92 mg/100 ml.

Urea: 170 mg/100 ml, Creatinina: 2.68 mg/100 ml. Orina: Proteinuria: 1,98 gr/l. Sedimento: Hematíes 100 por campo, leucocitos: 30-40 por campo. Aclaramiento de creatinina: 22.3 ml/minuto.

Estudio de coagulación: Plaquetas; $159 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de Cefalina-Kaolin: 33.5" (control 36"). Tiempo de Protrombina: 14.5" (control 12"). Factor V: 67 %. Tiempo de Trombina: 21" (control 19"). Fibrinógeno: 475 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 15 µg/ml.

Ecografía abdominal: Riñones aumentados de tamaño.

La enferma es diagnosticada de Diabetes, sepsis por infección urinaria y microangiopatía hemolítica y tratada con dieta hiposódica, insulina, control riguroso de diuresis y electrolitos y cefalosporina.

El cuadro infeccioso va cediendo disminuyendo la fiebre y desapareciendo las molestias urinarias y normalizándose el valor hematocrito.

8 días más tarde, la enferma presenta: VH: 31 %. Urea: 61 mg/100 ml. Creatinina: 2.2 mg/100 ml. Iones en sangre: Sodio: 140 mEq/l, Potasio: 5,4 mEq/l, Bicarbonato: 31,9 mEq/l. Orina con 1200 cc. de diuresis, pro-

teinuria: 0.94 gr/l. Osmolaridad: 501 mOsm/Kg.

En días sucesivos van ascendiendo el valor hematocrito y hemoglobina con caída de reticulocito (4.1 %), aunque todavía persiste un aclaramiento de creatinina por debajo de lo normal.

22.- C.C.C. 35 años. Hembra.

Embarazo de 2 meses. Fué sometida a maniobras abortivas y a las 24 horas comienza con escalofríos y metrorragias.

Fiebre de 39-40°C. Con Metergin le ceden las hemorragias aunque persiste la fiebre y presenta oligoanuria y polidipsia. Ingresa en el hospital después de llevar 7 días en oligoanuria y 6 horas en anuria completa. A su ingreso, obnubilación severa, útero de 2-3 meses de gestación y líquido purulento en vagina.

Cuadro hemorrágico: Metrorragias, epistaxis y hematuria. Cuadro febril: 39 - 40°C. Presión arterial: 115/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 22 %. Hemoglobina: 7 gr./100 ml. Reticulocitos: 9 %. Leucocitos: $12.2 \times 10^3/\text{mm}^3$, con desviación izqda. Morfología eritrocitaria: Hematíes triangulares, esferocitos y células burr.

GOT: 112mU/ml. GPT: 80mU/ml. Bilirrubina total: 1,12 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0.30 mg/100 ml, bilirrubina directa: 0,80 mg/100 ml) Hemoglobina en plasma: Negativa. Urea: 450 mg/100 ml. Creatinina: 14.5 mg/100 ml. Orina: Proteinuria: Indicios. Hemoglobina: +++ . Sedimento: macro y microhematuria.

Test de Coombs: Negativo. Resistencia globular osmótica sin incubación: Comienzo de la lisis 4.5 % ClNa, lisis total 2 % ClNa, fragilidad corpuscular media: 3.4 % ClNa. Resistencia globular osmótica con incubación: Comienzo de la lisis: 7 % de ClNa, lisis total: 2 % ClNa, fragilidad corpuscular media: 5.2 % ClNa. Autohemolisis a las 48 horas de incubación a 37°C: 2.55 % con glucosa: 1,8 %.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $54 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 45" (control 39"). Factor V: 74 %. Tiempo de Trombina: 22" (control 20"). Fibrinógeno: 605 mg %. Productos de degradación de la fibrina: 132 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Tratamiento: Se la ponen 15 ampollas de Furosemida i.v. Continúa sin orinar por lo que se realiza diálisis peritoneal. Además cefalotina 2 gr/cada 6 horas. Gentamicina: 80 mg (sólo recibe una dosis). Se la transfunde 1500 ml de sangre total.

Se comienza con heparina i.v. 4000 U/cada 4 horas. La enferma continúa en estado estuporoso. Sólo orina 227 ml en 24 horas. La tensión arterial es de 110/60 mm Hg.

En días sucesivos, la enferma continúa en diálisis y, la urea, descendiendo discretamente de 450 , 440, 373, 315 y 229 mg/100 ml respectivamente. La creatinina permanece constante 14,1 - 14,5 mg/100 ml.

Al tercer día de su ingreso, las plaquetas son de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$. Factor V: 90 % y fibrinógeno: 640 mg/100 ml. El valor hematocrito es de 25 % y los reticulocitos de 9 %, continuando con las mismas alteraciones hematológicas.

A pesar de las diálisis en días sucesivos, del tratamiento

antibiótico y heparínico, la enferma fallece a los 8 días de su ingreso en el hospital.

23.- E.S.N. 18 años. Hembra.

Embarazo de 2 meses. Aborto provocado. A las 24 horas, fiebre de 40°C, con sudoración, estupor, hematuria y ligera ictericia conjuntival. Se le realiza legrado y se somete a diálisis peritoneal.

Cuadro hemorrágico: Hematuria. Transfusiones anteriores: No. Presión arterial: 110/80 mm Hg. Ictericia: Si.

Analítica: Valor hematocrito: 20 %, Hemoglobina: 6,2 gr/100 ml. Reticulocitos: 9.2 %. Leucocitos: $11 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: Numerosos hematies crenados y células burr.

GOT: 34mU/ml. GPT: 62mU/ml. Lacticodehidrogenasa sérica: 480mU/ml. Bilirrubina total: 2,20mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 1,90 mg/100 ml, bilirrubina directa: 0.30mg/100 ml). Tests de Coombs: Negativo. Hemoglobina en plasma: Negativa. Urea: 315 mg/100 ml. Creatinina: 3.40 mg/100 ml. Orina: Densidad: 1019. Proteinuria: 1,92 gr/l. Hemoglobina: ++ Sedimento: Microhematuria y cilindros hialinos.

Estudio de coagulación: Plaquetas $90 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 51" (control 39"). Tiempo de Protrombina: 16" (control 13"). Factor V: 30 %. Tiempo de Trombina: 22" (control 20"). Fibrinógeno: 205 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 56 µg/ml.

La enferma es tratada con antibióticos y sometida a diálisis peritoneal. Al 8º Día de su ingreso ha mejorado clínicamente. Se encuentra sin fiebre y con buena diuresis. Los datos analíticos son: Valor hematocrito: 31 %. Hemoglobina: 10,9 gr/100 ml. Reticulocitos: 8,5 %. Morfolo-

gía eritrocitaria: esferocitos y algunas células burr. Urea: 16 mg/100 ml. Creatinina: 1,2 mg %. Bilirrubina Total: 0,90 mg/100 ml. Plaquetas: $140 \times 10^3/\text{mm}^3$. Fibrinógeno: 508 mg/100 ml.

La enferma es dada de alta a los 32 días de su ingreso.

En las tablas n^{as} 13 y 14 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con microangiopatía hemolítica del postparto, a su ingreso.

En las tablas n^{as} 15 y 16 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con microangiopatía hemolítica postsepsis, a su ingreso.

TABLA N° 13

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA POSTPARTO. DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO A SU INGRESO

Nº. DE ENFERMO	18	19	20
Edad/Sexo	42/H	35/H	22/H
Fiebre	No	++	No
Hemorragias	Metrorragias. Petequias	Metrorragias	Metrorragias
Ictericia	++	++	No
Tensión Arterial (mm Hg)	170 / 100	90 / 60	75 / 50
Hemoglobina (gr/100 ml)	8.2	5.2	5.8
Reticulocitos (%)	8.8	8.1	6.0
Alteraciones Morfológicas eritrocíticas	+++	++	++
Bilirrubina total/Indirecta (mg/100 ml)	6.4 / 2.5	4.8 / 3.6	1.05 / 0.5
Proteinuria (gr/l)	3.8	Indicios	Indicios
Sedimento (x campo)	Microhematuria	40-50 hematias	80-90 hematias 20-30 leucocitos
Urea (mg/100 ml)	382	200	52
Creatinina (mg/100 ml)	5.30	8.20	1.8
Causa obstétrica	Desprendimiento pre-maturo placenta.	Feto muerto	C.I.D

TABLA N° 14

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA POSTPARTO. ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

Nº. ENFERMO	18	19	20
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	55	71	83
Tiempo cefalina Kaolin (Sg)	45	60	No coagula *
Tiempo Protrombina (Sg)	14.5	25	16
Factor V (%)	65	27	No coagula *
Tiempo Trombina (Sg)	31	35	No coagula *
Fibrinógeno (mg/100 ml)	235	115	170
PDF (µg/ml)	-	200	120

- No realizado

* Heparina (20.000 U.)

TABLA N° 15

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN SEPSIS. DATOS CLINICOS Y DE LABOR. PORIO A SU INGRESO

N° DE ENFERMO	21	22	23
Edad / Sexo	42/H	35/H	18/H
Fiebre	++	+++	+++
Hemorragias	No	Metrorragias. Epistaxis Hematuria.	Hematuria
Ictericia	+	No	+
Tensión Arterial (mm Hg)	150 / 110	115 / 60	110 / 80
Hemoglobina (gr/100 ml)	7	7	6.2
Reticulocitos (%)	10	9.0	9.2
A. M. Eritrocitos	++	+++	++
Bilirrubina total Ind(mg/100 ml)	3.8 / 2.8	1.12 / 0.3	2.2 / 1.9
Proteinuria (gr/l)	1.98	Indicios	1.92
Sedimento (x campo)	100 hematies 30-40 leucocitos	Microhematuria	Microhematuria Cilindros hialinos
Urea (mg/100 ml)	170	450	315
Creatinina (mg/100 ml)	2.68	14.5	3.40
Diagnóstico	Sepsis Gram negativos Infección urinaria	Sepsis Gram negativos Aborto séptico	Sepsis Gram negativos Aborto séptico

TABLA N° 16

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN SEPSIS. ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

ENFERMO N°	21	22	23
Plaquetas x $10^3/mm^3$	159	54	90
Tiempo cefalina Kaolin (Sg)	33.5	45	51
Tiempo Protrombina (Sg)	14.5	14	16
Factor V (%)	67	74	30
Tiempo Trombina (Sg)	21	22	22
Fibrinógeno (mg/100 ml)	475	605	205
P D F ($\mu g/ml$)	15	132	56

f).- Hipertensión Maligna

24.- A.M.R. 35 años. Varón.

El enfermo es diagnosticado de hipertensión arterial hace 2 años, con la sospecha de feocromocitoma que se descarta posteriormente. No antecedentes de nefropatía. Hace 2 meses comienza con cefaleas y vómitos. Tensión Arterial: 180/90 mm Hg. Durante este tiempo, vómitos y deterioro general. Diuresis normal hasta hace 3 días. En el momento de su ingreso lleva 3 días en anuria. Pérdida de la agudeza visual y estado estuporoso. No edemas, ni hemorragias.

El enfermo trae análisis de un mes antes de su ingreso, con valor hematocrito: 40 %, hemoglobina: 14.8 gr/100 ml, urea: 0,60 mg/100 ml, glucosa: 0,75 mg/100 ml.

Cuadro hemorrágico: No. Cuadro febril: No, Presión arterial: 200/140 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 16 %. Hemoglobina: 5.3 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.5 %. Leucocitos: $4.8 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología de los hematíes: Numerosos hematíes espiculados y células burr.

GOT: 42mU/ml. GPT: 38mU/ml. Bilirrubina total: 0,97 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0,24 mg/100 ml, bilirrubina directa: 0,73 mg/100 ml).

Urea: 300 mg/100 ml. Creatinina: 6,80 mg/100 ml. Orina: No puede efectuarse análisis por la anuria.

Ionograma en sangre: Sodio: 138 mEq/l. Potasio: 4,4 mEq/l. Cloro: 102 mEq/l.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $49 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 42" (control 38"). Tiempo de Protrombina: 16" (control 13"). Actividad: 59 %. Factor V: 30 %. Tiempo de Trombina: 25" (control 20"). Tiempo de Trombina a partes iguales plasma enfermo plasma control: 24,5" . Fibrinógeno: 200 mg/100 ml

Punción esternal: Marcada hiperplasia de la serie roja en médula megacariocitos aumentados.

Fondo de ojo: Hemorragias recientes. Edema de papila. Evolución: Durante las 8 horas siguientes a su ingreso, sólo orina 80 ml, continuando con la misma tensión arterial. Se le pone heparina i.v. 6000 U/cada 8 horas, antihipertensivos y furosemida. En vista de que continúa sin orinar, se intenta diálisis peritoneal, pero el enfermo aumenta la tensión arterial a 240/160 mm Hg, con amaurosis total. El estado de conciencia se deteriora progresivamente con subsaltos tendinosos, crisis convulsivas, falleciendo a las 21 horas de su ingreso.

g).- Microangiopatía diabética. Hipertensión arterial.

25.- J.M.L. 46 años. Varón.

Comienza hace 10 años con polidipsia, poliuria y polifagia. Se le diagnostica de diabetes. Hace 20 días, edemas en cara y piernas. Tenesmo vesical. Pérdida brusca de la visión. A su ingreso presenta una tensión arterial de 230/140 mm Hg con glucosa de 490 mg/100 ml. A pesar de ello, se le realiza biopsia renal. Pocas horas después, dolor intenso en fosa renal, hematuria y posteriormente anuria; Se comprueba presenta hematoma perirrenal.

Cuadro hemorrágico: Hematuria. Cuadro febril: No. Presión arterial: 230/140 posteriormente 112/60 mm Hg. que remonta el día siguiente a la biopsia. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica (realizada 6 horas después de la biopsia renal): Valor hematocrito: 17 %. Hemoglobina: 5,2 gr/100 ml. Reticulocitos: 5.6 %. Leucocitos: $7.7 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: Células burr, hematies crenados y triangulares.

GOT: 45mU/ml, GPT: 34mU/ml. LDH sérica: 55mU/ml. Bilirrubina total: 0,90 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0,40 mg/100 ml, directa: 0.50 mg/100 ml).

Urea: 200 mg/100 ml. Creatinina: 5,17 mg/100 ml. Orina: Densidad: 1013. Proteinuria: 1 gr/l. Sedimento: Microhematúria, cilindros hialinos.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $70 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina-Kaolin: 41" (control 39"). Factor V: 54 %. Factor VIII: 61 %. Tiempo de Trombina: 22" (control 21"). Fibrinógeno: 360 mg/100 ml.

El enfermo es sometido a diálisis peritoneal y transfundido con un litro de sangre total.

Seis días después, el valor hematocrito es de 34 % . Hemoglobina: 11.6 gr/100 ml. Reticulocitos: 1 %. Leucocitos: $7 \times 10^3/\text{mm}^3$. Serie roja: esferocitos y células espiculadas. Urea: 40 mg/100 ml. Tensión arterial: 180/120 mm Hg.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $110 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 35" (control 40"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina:

20" (control 21"). Fibrinógeno: 309 mg/100 ml.

Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva grado IV.

Biopsia renal: Glomeruloesclerosis intercapilar difusa.

h).- Colitis ulcerosa

26.- R.V.C. 50 años. Varón.

Comienza hace un mes con 4-5 deposiciones diarias, blandas y con moco y sangre. Se acompañan de fiebre de 39°C, con escalofríos y mareos. Profunda astenia y anorexia.

Cuadro hemorrágico: No. Cuadro febril: 39 - 40°C. Presión arterial: 110/60 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 29 %. Hemoglobina: 8,5 gr/100 ml. Reticuloцитos: 23.4 %. Leucocitos: $7.2 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos hematíes en casco, triangulares, células burr y esferocitos.

GOT: 22mU/ml, GPT: 23mU/ml, LDH sérica: 380mU/ml. Bilirrubina total: 1.61 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 1.30 mg/100 ml, directa: 0.31 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: 30 mg%. Test de Ham: Negativo. Test de Coombs: Negativo. Hemosideruria: Ligeramente positiva.

Urea: 14 mg/100 ml. Creatinina: 0.92 mg/100 ml. Orina: Densidad 1015. Proteinuria: 0,90 gr/l. Sedimento: 8 - 9 hematíes por campo. Cilindros granulosos.

Tiempo de coagulación: Plaquetas: $121 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 37" (control 38"). Factor V: 90 %. Tiempo de Trombina: 21"

(control 20"). Fibrinógeno: 450 mg/100 ml.

Vida media de hematies con Cr51: el $T^{1/2}$ es de 6 días que corresponde a una supervivencia real de 14 días.

Sideremia: 56 %. Transferrina: 114 %. IST: 49 %. Proteínas totales: 4.80 g/100 ml. Déficit de absorción de Ac. oleico y trioleina.

Radiología enema opaco: distensión del colon y pérdida de la haustración.

Biopsia yeyunal y hepática: Normales. Biopsia rectal: compatible con colitis ulcerosa.

Prueba de polivinil pirrolidona marcada con I^{125} : La eliminación a las 96 horas es de 2,8 % (Normal hasta 1,6 %.)

El enfermo es tratado con ~~Chrom~~macrodex, transfusiones de sangre, salazopirina (6 comprimidos/ día), mejorando tanto el estado general como la analítica. Tres meses después el valor hematocrito es de 45 %, reticulocitos: 4 % y el $T^{1/2}$ de los hematies marcados con Cr51 de 30 días, lo que representa una supervivencia real de 120 días.

En las tablas n.ºs. 17 y 18 se resumen los datos clínicos y de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes n.ºs. 24, 25 y 26 con microangiopatía hemolítica, a su ingreso.

TABLA N° 17

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN LOS ENFERMOS N°s. 24, 25 Y 26. DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO A SU INGRESO

N° DE ENFERMO	24	25	26
Edad / Sexo	35/V	46/V	50/V
Fiebre	No	No	+++
Hemorragias	No	Hematuria	No
Ictericia	No	No	No
Tensión Arterial (mm Hg)	200 / 140	230 / 140	110 / 60
Hemoglobina (gr/100 ml)	5.3	5.2	8.5
Reticulocitos (%)	8.5	5.6	23.4
Alteraciones Morfológicas eritrocitarias	++	++	+++
Bilirrubina total/Ind(mg/100 ml)	0.97 / 0.24	0.90 / 0.40	1.61 / 1.30
Proteinuria (gr/l)	-	1	0.90
Sedimento (x campo)	-	Microhematuria. Cilindros hialinos.	8-9 hematies Cilindros granulados
Urea (mg/100 ml)	300	200	14
Creatinina (mg/100 ml)	6.80	5.17	0.92
Diagnóstico	Hipertensión Maligna	Diabetes. Hipertensión	Colitis ulcerosa

- No realizado

TABLA N° 18

MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EN LOS ENFERMOS N°s. 24, 25 y 26. ESTUDIO COAGULACION A SU INGRESO

N° ENFERMO	24	25	26
Plaquetas x $10^3/\text{mm}^3$	49	70	121
Tiempo de cefalina kaolin (Sg)	42	41	37
Tiempo de Protrombina (Sg)	16	16	13
Factor V (%)	30	54	90
Tiempo de Trombina (Sg)	25	22	21
Fibrinógeno (mg/100 ml)	200	360	450
P D F (ug / ml)	-	-	-
Diagnóstico	Hipertensión Maligna	Diabetes. Hipertensión	Colitis ulcerosa

- No realizado

B.- Resumen de las historias clínicas de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

1.- M.S.M. 23 años. Varón.

Tres años antes de su ingreso, refiere catarro bronquial agudo, orinas colúricas y edemas palpebrales. Desde hace 6 meses, disnea de esfuerzo, hipertensión y anemia. Desde hace cinco días, dolor precordial, disnea progresiva, vómitos, astenia, anorexia e hipertensión descontrolada. Ingresó en anuria.

Cuadro hemorrágico: Hematuria y púrpura. Cuadro febril: No. Presión arterial: 190/120 mm Hg. Transfusiones previas: Si. La última transfusión de 500 ml de hematíes fue hace tres meses y medio. Ictericia: Si.

Analítica: Valor hematocrito: 23 %. Hemoglobina: 6 gr/100 ml. Reticulocitos: 4.7 %. Leucocitos: $9.8 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos hematíes crenados, se observan esferocitos y células burr.

GOT: 1.280mU/ml. GPT: 1.980mU/ml. Bilirrubina total: 3.40 mg/100 ml (indirecta: 0.45 mg/100 ml, directa: 2.95 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: negativa. Antígeno Australiano: positivo. Urea: 344 mg/100 ml. Creatinina: 14 mg/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 4 ml/minuto. Orina: Proteínas: 6.50 gr/l. Hemoglobina: ++. Sedimento: microhematuria.

Fósforo inorgánico: 17.9 mg/100 ml. Calcio: 6.01 mg/100 ml. Ionograma en sangre: Sodio: 138 mEq/l. Potasio: 5.5 mEq/l. Cloro: 93 mEq/l. Bicarbonato: 9 mEq/l.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $53 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 58" (control 38"). Tiempo de cefalina Kaolin con mezcla de plasma del enfermo más plasma control 51" . Tiempo de Protrombina: 26" (control 13"). Actividad: 25 %. Factor V: 12 % . Tiempo de Trombina: 35" (control 20"). Tiempo de Trombina mezcla plasma del enfermo más plasma control 30". Fibrinógeno: 460 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 70 $\mu\text{g/ml}$.

Curvas de hemólisis sin y con incubación: normales.

Autohemólisis: 3,8 % con glucosa: 0,8 %. con ATP: 0,91 %.

Urografía intravenosa: riñón postpielonefrítico.

Corazón: hipertrofia ventricular izqda con sobrecarga sistólica.

Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva.

Es diagnosticado de insuficiencia renal crónica postpielonefritis y hepatitis aguda viral.

A pesar de la terapia con bicarbonato, diuréticos, etc, el enfermo fallece 1 semana después de su ingreso.

Necropsia: riñones disminuidos de tamaño, duros, que decapsulan mal. Esclerosis renal postpielonefritis.

Pulmones: lóbulos inferiores indurados con pus abundante en las luce bronquiales (Broncneumonía).

Necrosis hepática: Hipertrofia del ventrículo izqdo y del derecho. Ateromatosis coronaria.

2.- B.C.C. 11 años. Varón.

Niño diagnosticado hace 2 años de insuficiencia renal crónica postglomerulonefritis aguda. En la actualidad, consulta por cansancio, somnolencia, náuseas, vómitos y cefaleas. También le encuentran pálido y anoréxico. A su ingreso, oliguria.

Cuadro hemorrágico: Si, en el estadio terminal con hematuria, epistaxis y melenas. Cuadro febril: No. Presión arterial: 115/85 mm Hg. Transfusiones anteriores: No. Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 25 %. Hemoglobina: 8 gr./100 ml Reticulocitos: 4.1 %

GOT: 28mU/ml, GPT: 35mU/ml, Bilirrubina total: 0.80 mg/100 ml (Indirecta 0,30 mg/100 ml, directa 0,50 mg/100 ml).

Urea: 180 mgr/100 ml. Creatinina: 14.50 mgr/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 6 ml/minuto. Orina: densidad: 1012. Proteínas: 3.50 gr/l. Hemoglobina: + , Sedimento: 12 hematies por campo. 2-3 leucocitos por campo. Cilindros hialinos.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $164 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 36" (control 36"). Tiempo de Protrombina: 13" (control 13"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 37" (control 20"). Tiempo de Trombina con mezcla a partes iguales: 31". Fibrinógeno: 540 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: $32 \mu\text{g/ml}$.

Punción esternal: Hiperplasia granulocítica. Hiperplasia megacariocítica. Serie roja: 12 %.

El enfermo entra en anuria. Se le realizan varias diálisis peritoneales. A pesar de ello, el estado general del paciente es malo, comenzando con epistaxis, hematuria y posteriormente melenas. En este momento, la analítica es: Valor hematocrito: 14 %. Hemoglobina: 4,85 gr/100 ml. Reticulocitos: 4.5 %. Urea: 320 mg/100 ml. Estudio de coagulación: Plaquetas: $40 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 40" (control 35"). Tiempo de Protrombina: 13.5" (control 13"). Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 32" (control 20"). Fibrinógeno: 500 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

El enfermo presenta hematemesis y melenas, no siendo posible su recuperación.

Necropsia: múltiples hematomas en piel y mucosas.

Riñón derecho: peso 70 gr, con dos cálculos en pelvis. Parénquima sembrado de numerosos puntos blanquecinos que corresponden a cálculos.

Riñón izquierdo: peso 35 gr. Marcada atrofia del parénquima renal con numerosos cálculos (Litiasis renal).

Pulmón: bronconeumonía del lóbulo medio e inferior izquierdo.

Corazón: hipertrofia ventricular izquierda.

Estómago: ocupado por posos de café. Mucosa con puntos sangrantes.

3.- P.G.V. 43 años. Varón

Comienza dos años antes de su ingreso con hematuria, cefaleas y mareos. Se le encuentra hipertensión y se le diagnostica de insuficiencia renal crónica por poliquistosis renal. Hace 4 días, somnolencia, pérdida de conocimiento y anuria.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: no. Presión arterial: 210/110 mm Hg. Transfusiones anteriores: si, 500 ml de hematies concentrados hace seis meses. Ictericia: no.

Analítica: Valor hematocrito: 28 %. Hemoglobina: 7.9 gr/100 ml. Reticulocitos: 8.1 %. Leucocitos: $19.5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: esferocitos, hematies crenados, hematies triangulares y células burr.

GOT: 14mU/ml, GPT: 18mU/ml.

Urea: 304 mg/100 ml. Creatinina: 16,4 mg/100 ml. Ionograma en sangre: Sodio: 140 mEq/l. Potasio: 5 mEq/l. Cloro: 95 mEq/l. Bicarbonato: 20.9 mEq/l. Fósforo: 8.9 mg/100 ml. Acido úrico: 7.35 mg/100 ml.

Orina: densidad: 1006. Proteinuria: 2.5 gr/l. Sedimento: microhematuria. Intensa piuria.

Estudio de coagulación: Plaquetas: $228 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 38" (control 38"). Tiempo de Protrombina: 14,5" (control 13"). Factor V: 80 %. Tiempo de Trombina: 21" (control 20"). Fibrinógeno: 580 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 36 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Electrocardiograma: Bigeminismo por extrasistolia ventricular.

Radiografía de Tórax: edema agudo de pulmón.

El enfermo pese al tratamiento instaurado, fallece a las 20 horas de su ingreso.

Necropsia: Riñones de gran tamaño. Poliquistosis renal.

Estómago: gastritis hemorrágica.

Hígado: aumentado de tamaño con numerosos quistes.

Pulmones: edema pulmonar. Atelectasia de lóbulo inferior izqdo.

Corazón: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

4.- M.R.F. 39 años. Varón.

Comienza diez años antes de su ingreso con dolor en región lumbosacra. Se le diagnostica de tuberculosis renal izquierda y se le realiza nefrectomía de dicho riñón. Durante 8 años se encuentra bien. Hace un año, comienza nuevamente con hematuria y fiebre. En la actualidad ingresa con fiebre, náuseas, vómitos, astenia intensa, disuria, tenesmo y poliuria.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: 38 - 39°C. Presión arterial: 140/80 mm Hg. Transfusiones anteriores: no, Ictericia: No.

Analítica: Valor hematocrito: 24 %. Hemoglobina: 8 gr/100 ml. Reticulocitos: 5.3 %. Leucocitos: $8.2 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos hematies crenados, hematies espiculados y células burr.

GOT: 14mU/ml, GPT: 26mU/ml. Bilirrubina total: 1 mg/100 ml (Bilirrubina indirecta: 0,30 mg/100 ml, bilirrubina directa: 0,70 mg/100 ml). Hemoglobina en plasma: negativa.

Urea: 288 mg/100 ml. Creatinina: 10,2 mg/100 ml. Orina: densidad: 1010. Proteinuria: 2 gr/l, Sedimento: hematies 40-50 por campo. Leucocitos: 6 por campo. Abundantes bacilos ácido alcohol resistentes.

Estudio de coagulación: plaquetas $95 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 54" (control 42"). Tiempo de Protrombina: 14" (control 13"). Factor V: 60 %. Tiempo de Trombina: 22" (control 21"). Fibrinógeno: 425 mg/100 ml.

El enfermo es tratado con tuberculostáticos y diálisis peritoneal, persistiendo a los 15 días de su ingreso la anemia y las alteraciones morfológicas de los hematíes.

5.- P.O.P. 53 años. Hembra.

Dos años antes de su ingreso comienza con poliuria y polidipsia. Le diagnostican de insuficiencia renal crónica. Un año después, palidez, náuseas y vómitos. Desde hace 4 meses, edemas maleolares y palpebrales e intensificación de la astenia, anorexia y palidez. Cuatro días antes de su ingreso, cuadro de disnea progresiva, con expectoración hemoptoica.

Cuadro hemorrágico: epistaxis. Cuadro febril: no. Transfusiones anteriores: no. Presión arterial: 160/107 mm Hg. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 23 %. Hemoglobina: 9 gr/100 ml. Retikulocitos: 2.7 %. Leucocitos: $7.1 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos hematíes crenados y células espiculadas.

GOT: 50mU/ml. GPT: 80mU/ml. Bilirrubina total: 0,90 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0,30/100 ml, directa: 0,60 mg/100 ml). Urea: 319 mg/100 ml. Creatinina: 15,4 mg/100 ml. Orina: densidad: 1010. Proteinuria: 3.9 gr/l. Sedimento: 10-12 hematíes por campo. Piuria. Cilindros hialinogranulosos. Cultivo de orina: se aísla proteus.

Fondo de ojo: papilas normales. Vasos disminuidos de calibre en todo su curso.

Estudio de coagulación: plaquetas $142 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 42" (control 42"). Tiempo de Protrombina: Actividad: 59 % Factor V: 54 %. Tiempo de Trombina: 22" (control 20"). Fibrinógeno: 500 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 40 $\mu\text{g/ml}$

La enferma es diagnosticada de insuficiencia renal crónica con hipertensión arterial por posible pielonefritis. Es tratada con diuréticos, antibióticos y dieta hipoproteica.

El estado de la enferma empeora progresivamente, entra en anuria. Presenta epistaxis, melenas, obnubilación y fallece.

6.- F.B.P. 19 años. Hembra.

Comienza a la edad de siete años con fiebre, edemas maleolares, hematuria, siendo diagnosticada de glomerulonefritis aguda. Desde entonces, continúa con brotes de edemas generalizados, proteinuria importante y oliguria. Así permanece durante once años y es tratada con corticoides, con lo que mejora el cuadro. Comienza nuevamente hace dos meses con vómitos, diarrea y pérdida brusca de la visión. Se la encuentra hipertrofia del ventrículo izquierdo y retinopatía de cuarto grado. En la actualidad, ingresa por presentar disnea paroxística nocturna y pérdida de visión.

Cuadro hemorrágico: si. Hematomas, epistaxis y petequias. Cuadro febril: no. Presión arterial: 215/160 mm Hg.

Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 16.5 %. Hemoglobina: 5 gr/100 ml.
Reticulocitos: 3.0 %. Leucocitos: $5.2 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: hematíes crenados, espiculados y células burr.

Urea: 206 mg/100 ml. Creatinina: 17.2 mg/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 3,8 ml/minuto. Orina: densidad: 1005. Proteinuria: 1,15 gr/1. Sedimento: leucocitos y hematíes 6-7 por campo. Cilindros hialinos.

Acido úrico: 13.06 mg/100 ml. Proteínas totales: 6.20 gr/100 ml.
Calcio: 8,31 mg/100 ml. Fósforo: 9.80 mg/100 ml.

Estudio de coagulación: plaquetas $84 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 43" (control 40"). Tiempo de Protrombina: 14.5" (control 13"). Actividad: 74 %. Factor V: 65 %. Tiempo de Trombina: 28" (control 20"). Tiempo de Trombina mezcla plasma control más plasma enfermo 25". Fibrinógeno: 320 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina $42 \mu\text{g/ml}$.

Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva grado IV.

Renograma: anulación funcional prácticamente total de ambos riñones.

La enferma es sometida a diálisis peritoneal, mejorando parcialmente la sintomatología clínica.

7.- A.T.Z. 26 años. Hembra.

Cuatro años antes de su ingreso, presenta un proceso amigdalagudo y a continuación comienza con orinas oscuras, edemas maleolares y palpebrales. Hace tres años, se la diagnostica por biopsia renal de glomerulonefritis proliferativa, en fase de esclerosis. Desde hace dos

meses presenta vómitos alimenticios, astenia, anorexia y marcada palidez. En la actualidad ingresa con vómitos, disnea progresiva, epistaxis y hematomas.

Cuadro hemorrágico: si. Cuadro febril: no. Tensión arterial: 180/120 mm Hg. Transfusiones anteriores: no. Ictericia: no.

Analítica: Valor hematocrito: 17 %. Hemoglobina: 5 gr/100 ml. Retikulocitos: 4.7 %. Leucocitos: $10.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ con desviación izquierda. Morfología eritrocitaria: eliptocitos, esferocitos, hematíes crenados y aisladas células burr. Normoblastos: 2 %.

Lacticodehidrogenasa sérica: 130mU/ml. Bilirrubina total: 0,60 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0,20 mg/100 ml, directa: 0,40 mg/100 ml).

Urea: 214 mg/100 ml. Creatinina: 15 mg/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 1.55 ml/minuto. Acido úrico: 11.3 mg/100 ml. Ionograma en sangre: Sodio: 140 mEq/l. Potasio: 5.9 mEq/l. Cloro: 93 mEq/l. Proteínas totales: 6,1 gr/100 ml.

Orina: densidad 1012. Proteínas: 13.80 gr/l. Sedimento: 8 hematíes por campo. 10-15 leucocitos por campo. Cilindros hialinos. Urocultivos: 30.000 colonias de colibacilos.

Estudio de coagulación: plaquetas $105 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 44" (control 39"). Tiempo de cefalina Kaolin plasma enfermo más plasma control: 38". Tiempo de Protrombina: 17" (control 13"). Actividad: 51 %. Factor V: 32 %. Tiempo de Trombina: 27" (control 20"). Fibrinógeno: 390 mg/100 ml.

Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva grado IV.

A pesar del tratamiento con sesiones de diálisis peritoneal, la enferma fallece al décimo día de su ingreso en anuria, presentando el día de su muerte, una tensión arterial de 210/140 mm Hg.

GOT: 1.140mU/ml. GPT: 1.350mU/ml. Potasio: 6.5 mEq/l.

8.- T.P.H. 42 años. Varón.

El enfermo es diagnosticado de hipertensión tres años antes de su ingreso. El año pasado y coincidiendo con cifras elevadas de tensión arterial, tuvo tres episodios de disnea paroxística nocturna. A partir de entonces, disnea de esfuerzo. Hace 8 días comienza con edemas palpebrales y posteriormente espasmos vasculares, parestesias en manos, hemorragias gingivales, epistaxis, náuseas y vómitos.

Cuadro hemorrágico: gingivorragias y epistaxis. Cuadro febril: no. Presión arterial: 250/110 mm Hg. Transfusiones anteriores: no.

Analítica: valor hematocrito: 20 %. Hemoglobina: 5,8 gr/100 ml. Reticulocitos: 5.6 %. Leucocitos: $4.8 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología eritrocitaria: numerosos hematíes crenados y células burr.

GOT: 18mU/ml. GPT: 21mU/ml. Bilirrubina total: 1,05 mg/100 ml. (bilirrubina indirecta: 0,45 mg/100 ml., bilirrubina directa: 0,60 mg/100 ml). Lacticodehidrogenasa sérica: 190mU/ml. Hemosideruria: negativa.

Urea: 376 mg/100 ml. Creatinina: 12,6 mg/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 2.5 ml/minuto. Orina: densidad: 1013. Proteinuria: 1.4 gr/l. Hemoglobina: negativa. Sedimento: cilindros hialinos e hialinos granulados. 3-4 leucocitos y hematíes por campo.

Estudio de coagulación: plaquetas: $83 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 38" (control 38"). Tiempo de protrombina: 13" (control 13") Factor V: 91 %. Tiempo de Trombina: 25" (control 21"). Fibrinógeno: 600 mg/100 ml.

E.C.G.: Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El enfermo continua en anuria. La tensión arterial sube a 240/160 mm Hg. Presenta estado estuporoso y crisis convulsivas, falleciendo a los 2 días de su ingreso.

Necropsia: riñón derecho que pesa 120 gr. y el izquierdo 156 gr. Ambos presentan adelgazamiento de la cortical. Glomérulos totalmente esclerosados. Túbulos muy dilatados. Las arterias presentan un engrosamiento de su pared. Intersticio infiltrado de células mononucleares.

Corazón: cardiopatía hipertensiva con hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Pulmones: edema pulmonar

Hemorragia subaracnoidea.

9.- M.M.S. 24 años. Varón.

Siete años antes de su actual ingreso, comienza con un cuadro de molestias urinarias y hematuria, es diagnosticado de tuberculosis renal y tratado con tuberculostáticos. Hace 4 años, se le practica nefrectomía derecha, encontrándose bien hasta hace un año que comienza con fiebre elevada, anorexia, vómitos, disuria y polaquiuria. Se le diagnostica de tuberculosis renal izquierda e insuficiencia renal crónica.

En la actualidad ingresa con fiebre de 39 - 40°C, dolor en fosa lumbar izqda y anuria.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: 39 - 40°C. Presión arterial: 210/115 mm Hg. Transfusiones anteriores: si postnefrectomía. Ictericia: no.

Analítica: valor hematocrito: 16 %. Hemoglobina: 5 gr/100 ml. Reticulocitos: 13.2 %. Leucocitos: $13.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ con desviación izquierda. Morfología de los hematíes: crenados, células espiculadas y células burr.

GOT: 18mU/ml. GPT: 32mU/ml. Bilirrubina total: 1,10 mg/100 ml (indirecta: 0,90 mg/100 ml, directa: 0,20 mg/100 ml). Lacticodehidrogenasa sérica: 250mU/ml. Hemoglobina en plasma: 7 mg/100 ml.

Urea: 230 mg/100 ml. Creatinina: 7.6 mg/100 ml. Aclaramiento de creatinina: 12 ml/minuto. Orina: densidad: 1010. Proteínas: 0,90 gr/l. Sedimento: intensa piuria, 20-30 hematies por campo.

Estudio de coagulación: plaquetas $263 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 42" (control 40"). Tiempo de protrombina: 13" (control 13"). Factor V: 81 %. Tiempo de Trombina: 24" (control 19"). Fibrinógeno: 580 mg/100 ml. Productos de degradación de la fibrina: 36 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Punción esternal: celularidad aumentada. Numerosos megacariocitos. Hiperplasia granulocita. Hiperplasia de la serie roja: 42 %.

El enfermo es sometido a sesiones de diálisis peritoneal, junto con tratamiento tuberculostático, bajando la urea y mejorando el cuadro clínico y la hipertensión. Persiste, no obstante, la insuficiencia renal

crónica y la anemia, aunque la cifra de reticulocitos disminuye (10 %), así como las lesiones morfológicas de los hematíes.

10.- J.M.M. 49 años. Varón.

Dos años antes de su ingreso refiere dolor en ambos hipocondrios y vómitos en relación con la ingesta, que no se calman con alcalinos.

Desde hace un año, edemas palpebrales y posteriormente, generalizados, astenia, anorexia, poliuria y polidipsia. Se le diagnostica de insuficiencia renal crónica por poliquistosis renal. En la actualidad ingresa con fiebre, molestias urinarias y oliguria. Se le transfunden 500 ml de hematíes concentrados.

Cuadro hemorrágico: no. Cuadro febril: 38,5°C. Presión arterial: 180/100 mm Hg. Transfusiones anteriores: si, 2 días antes del estudio.

Analítica: Valor hematocrito: 31 %. Hemoglobina: 9.7 gr/100 ml. Reticulocitos: 3.8 %. Leucocitos: $11.2 \times 10^3/\text{mm}^3$. Morfología de los hematíes: crenados, células espiculadas y en menor número, células burr.

GOT: 25mU/ml. GPT: 36mU/ml. Bilirrubina total: 1.00 mg/100 ml (bilirrubina indirecta: 0,40 mg/100, bilirrubina directa: 0,60 mg/100 ml.) Lacticodehidrogenasa sérica: 244mU/ml. Fosfatasa alcalina: 122mU/ml

Urea: 220 mg/100 ml. Creatinina: 5.20 mg/10 ml. Acido úrico: 7 mg/100 ml. Orina: densidad: 1010. Proteínas: 1,04 gr/l. Sedimento: intensa leucocituria, hematíes 15 por campo, cilindros hialino granulosos. Cultivo de orina: Infección por colibacilos.

Estudio de coagulación: plaquetas: $288 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tiempo de cefalina Kaolin: 33" (control 36"). Tiempo de Protrombina: 13" (control 12").

Factor V: 100 %. Tiempo de Trombina: 21" (control 17"). Fibrinógeno: 410 mg/100 ml.

Ionograma en sangre: Sodio: 147 mEq/l. Potasio: 5.5 mEq/l. Cloro: 107 mEq/l. Bicarbonato: 10 mEq/l.

El enfermo es tratado con Trimetropin, mejorando su sintomatología urinaria.

En las tablas n^{as}. 19 y 20 se resumen los datos clínicos de laboratorio y el estudio de coagulación de los pacientes con insuficiencia renal crónica a su ingreso.

TABLA N° 19

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA. DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO A SU INGRESO

ENFERMO N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad / Sexo	23 / V	11 / V	43 / V	39 / V	53 / H	19 / H	26 / H	42 / V	24 / V	49 / V
Fiebre	No	No	No	++	No	No	No	No	+++	++
Hemorragias	Hematuria. Pú- pura.	Hematuria Epistaxis. Melenas. **	No	No	Epistaxis	Hematomas Epistaxis	Hematomas Epistaxis	Gingivo- rragias Epistaxis	No	No
Ictericia	++ *	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Tensión arterial (mm Hg.)	190/120	115/95	210/110	140/80	160/107	215/160	180/120	250/110	210/115	180/100
Hemoglobina (gr/100ml)	6.0	8.0	7.9	8.0	9.0	5.0	5.0	5.8	5.0	9.7
Reticulocitos (%)	4.7	4.1	8.1	5.3	2.7	3.0	4.7	5.6	13.2	3.8
Alteraciones Morfoló- gicas eritrocitarias.	++	++	++	++	+	+++	++	+++	+++	++
Bilirrubina total (mg/100 ml)	3.4/0.4	0.8/0.3	-	1.0/0.3	0.9/0.3	-	0.6/0.2	1.0/0.4	1.1/0.2	1.0/0.4
Proteinuria (gr/l)	6.5	3.5	2.5	2.0	3.9	1.1	13.8	1.4	0.9	1.0
Sedimento urinario (x campo)	Hematuria cilindros	12 hematias cilindros	Hematuria- piuria	40-50 hematias. piuria	10-12 hematias. piuria	6-7 hematias. piuria	8 hematias. piuria	Aislados leucos y hematias	20-30 hematias. piuria	15 hematias cilindros.
Urea (mg/100 ml)	344	180	304	288	319	206	214	376	230	220
Creatinina (mg/100ml)	14	14.5	16.4	10.2	15.4	17.2	15	12.6	7.6	5.2
Causa de la Insufi- ciencia renal.	Pielonefri- tis.	Glomerulo- nefritis.	Poliquis- tosis re- nal.	Tuberculo- sis renal.	Pielone- fritis.	Glomerulo- nefritis.	Glomerulo- nefritis.	Glomerulo- nefritis.	Tuberculo- sis renal.	Poliquisto- sis renal.

* Hepatitis viral aguda

- No realizado

** Estadio terminal

TABLA N° 20

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA. ESTUDIO DE COAGULACION A SU INGRESO

ENFERMO N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Plaquetas($\times 10^3/\text{mm}^3$)	53	164	228	95	142	84	105	83	263	228
T. cefalina Kaolin (Sg)	58	36	38	54	42	43	44	38	42	33
T. Protrombina (Sg)	26	13	14.5	14	16.5	14.5	17	13	13	13
Factor V (%)	12	100	80	60	54	65	32	91	81	100
T. Trombina (Sg)	35	37	21	22	22	28	27	25	24	21
Fibrinógeno (mg/100 ml)	460	540	580	425	500	320	390	600	580	410
P.D.F. (ug/ml)	70	32	36	-	40	42	-	-	36	-

- No realizado

2.- ESTUDIOS EXPERIMENTALES

A.- MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EXPERIMENTAL "IN VITRO".

1.- Paso a través de bolas de vidrio.

a). Estudio de las extensiones de sangre periférica.

Las alteraciones morfológicas encontradas se expresan en tanto por ciento de hematíes lesionados (hematíes crenados y fragmentos de hematíes) en la tabla nº 21 y en la figura nº. 8

TABLA Nº 21

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES: PASO A TRAVES DE BOLAS DE VIDRIO.

Nº DE PASES	RESULTADOS EXPRESADOS % HEMATIES LESIONADOS			
	C O N T R O L E S			
	1	2	3	4
5	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
10	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
20	1	1	2	1
30	2	1	2	3

Las alteraciones son las mismas tanto si se utiliza sangre total como concentrado de hematíes.

b). Estudio de hemoglobina libre en plasma.

Los valores de hemoglobina libre en plasma en los cuatro controles, después de realizar 30 pases a través de las bolas de vidrio, con una velocidad elevada, son de 240, 208, 301,5 y 282 mg/100 ml. respectivamente, con cifra media de 257 ± 42 mg/100 ml.

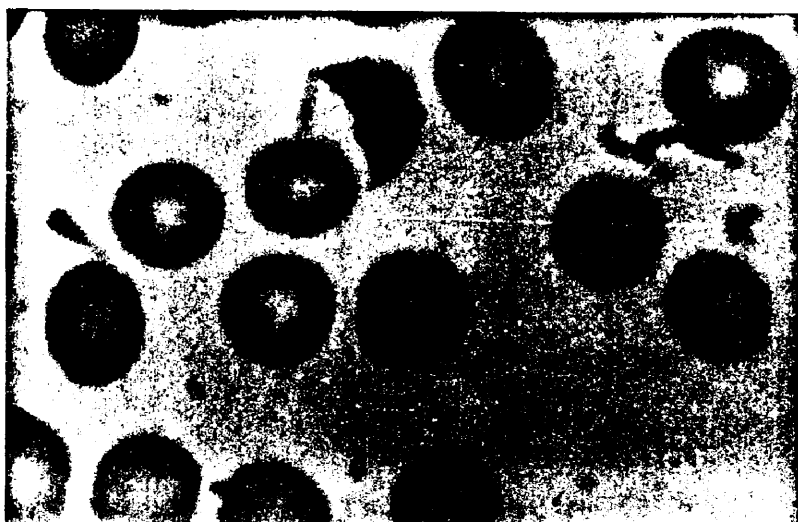


Fig. nº 8

Paso de hematíes a través de bolas de vidrio. Hematíe triangular.

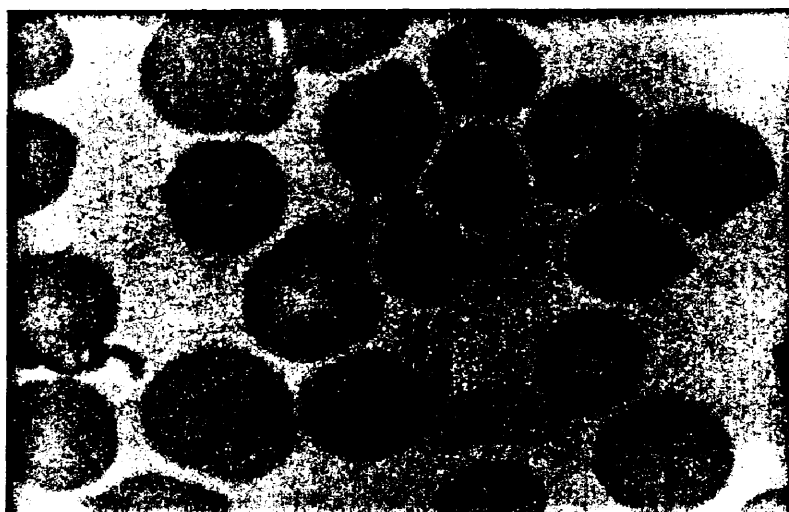


Fig. nº 9

Calentamiento de hematíes. 40 minutos a 40° C.
Formación de un microsferocito.

2.- Calentamiento de hematíes a diferentes temperaturas.

a). Estudios morfológicos de sangre periférica.

Los estudios a 40°C, 50°C y 60°C, se realizan con muestras de sangre de 10 individuos controles. Ninguno de ellos presenta anormalidades previas de la serie roja. Los resultados se expresan en % de hematíes lesionados.

En las tablas n^{as}. 22, 23 y 24 , se representan las alteraciones obtenidas calentando los hematíes a 40°C, 50°C y 60°C respectivamente.

TABLA N^a 22

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES.

HEMATIES CALENTADOS A 40°C.

RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE HEMATIES LESIONADOS

TIEMPO DE EXPOSICION	C O N T R O L E S									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5 min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30 min.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
40 min.	1	0	0	0	3	0	1	0	1	2

TABLA N° 23

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES. HEMATIES CALENTADOS

A 50°C.

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE HEMATIES LESIONADOS									
	C O N T R O L E S									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5 min.	62	88	90	48	100	91	87	69	73	48
10 min.	85	100	100	90	98	100	100	100	100	100
20 min.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
30 min.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
40 min.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

TABLA N° 24

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES. HEMATIES CALENTADOS

A 60°C.

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE HEMATIES LESIONADOS									
	C O N T R O L E S									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5 min.	100	81	74	79	100	100	100	100	100	98
10 min.	100	100	95	100	100	100	100	100	100	Coagulada
20 min.	100	100	100	100	100	100	100	100	Coagul.	Coagulada
30 min.	100	Coag.	Coag.	100	100	Coag.	Coag.	Coag.	Coag.	Coagulada
40 min.	100	Coag.	Coag.	100	Coag.	Coag.	Coag.	Coag.	Coag.	Coagulada

En la tabla siguientes N° 25, se exponen los resultados encontrados en 3 controles efectuados con concentrado de hematies y calentándolos a 70°C, 80°C. y 100°C. Después del calentamiento se resuspenden en el plasma y se realizan las diversas extensiones.

TABLA N° 25

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES. HEMATIES CONCENTRADOS
CALENTADOS A 70°C, 80°C y 100°C.

Tiempo de Exposición	RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE HEMATIES LESIONADOS								
	C O N T R O L E S								
	70°C			80°C			100°C		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
30 Sg.	100	100	95	100	100	100	Coagul.	100	100
1 min.	100	100	100	100	100	100	Coagul.	Coagu.	Coagul.
2 min.	100	100	100	100	100	100	Coagul.	Coagu.	Coagul.

En la tabla n° 26, se reflejan las alteraciones morfológicas producidas al calentar hematíes lavados a 50°C, y 70°C, en 3 controles diferentes.

TABLA N° 26

ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES. HEMATIES LAVADOS Y
CALENTADOS A 50°C y 70°C.

Tiempo de Exposición	RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE HEMATIES LESIONADOS					
	C O N T R O L E S					
	50°C			70°C		
	1	2	3	1	2	3
30 Sg	3	5	4	100	100	100
1 min	10	15	25	100	100	100
2 min	63	78	80	100	100	100

A 40°C comienzan a aparecer aislados esferocitos y hematíes cre-
nados y algunos fragmentos redondeados (Fig. n° 9)

A 50°C éstas alteraciones se hacen más notorias, apareciendo pe-
queños filamentos, cuerpos esferoides y auténticos esferocitos de 2-3
 μ de diámetro. Estos filamentos y prolongaciones (esquistocitos-esfe-
rocitos), unas veces se pegan a la superficie del eritrocito, y otras,
aparecen sueltos y diseminados por toda la extensión, llegando incluso
a ser del tamaño de 1-2 μ (Fig. 10)

A 60°C la lesión es mucho más manifiesta, apareciendo prácticamen-
te todos los hematíes rotos, con los protoplasmas hinchados, aglutina-
dos unos con otros y formando puentes de unión (Fig. n° 11)
Se observan grandes hematíes de tamaño doble de lo normal, con peque-
ños fragmentitos a su alrededor. Cuando el tiempo de exposición es ma-
yor, se produce la hemolisis masiva o la coagulación de la sangre.

A 70°C, 80° y 100°C, se pone de manifiesto una intensa destrucción
de los hematíes con hemolisis neta y formación de una especie de magma
que dificulta las extensiones o su visión microscópica.

Las pruebas realizadas con hematíes lavados, en 3 controles, a
50°C y 70°C, arrojan los mismos resultados que los obtenidos con hema-
tíes sin lavar.

b).- Determinación de la Hemoglobina libre en plasma

En las pruebas realizadas con sangre total (b_1 , b_2 y b_3) se deter-
mina la hemoglobina del plasma.

En las tablas n°s 27, 28 y 29, se expresan los resultados obtenidos
dosificando la Hemoglobina en plasma, después de calentar los hematíes a

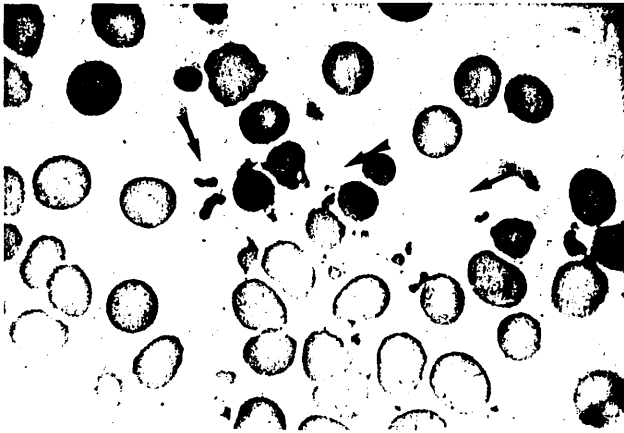


Fig. nº 10

Calentamiento de hematies. 15 minutos a 50° C
Formación de esquisto-esferocitos



Fig. nº 11

Calentamiento de hematies. 15 minutos a 60°C
Se observan grandes hematies hinchados rodeados
de esquisto-esferocitos.

40°C, 50°C y 60°C respectivamente.

TABLA N° 27

HEMOGLOBINA EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 40°C.

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS mg/100 ml.					
	C O N T R O L E S					
	1	2	3	4	5	$\bar{X} \pm S D$
5 min.	26	13	8	25	29	20.2 \pm 9.1
10 min.	31	15	14	30	26	23.2 \pm 8.1
20 min.	35	21	17	35	37	29 \pm 9.2
30 min.	32	36	21	34	40	32.6 \pm 7.1
40 min.	46	48	33	45	49	44.2 \pm 6.4

TABLA N° 28

HEMOGLOBINA EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 50°C.

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS mg/100 ml					
	C O N T R O L E S					
	1	2	3	4	5	$\bar{X} \pm S D$
5 min.	38	47	52	83	54	54.8 \pm 16.9
10 min.	54	70	80	79	73	71.2 \pm 10.4
20 min.	87	106	160	124	113	118 \pm 27
30 min.	108	266	300	360	320	270 \pm 97.1
40 min.	557	710	725	690	757	687 \pm 77.1

TABLA N° 29

HEMOGLOBINA LIBRE EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 60°C

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS EN mg/100 ml					
	C O N T R O L E S					$\bar{X} \pm S D$
	1	2	3	4	5	
5 m.	1610	1512	2000	1831	1931	1773 \pm 205.4
10 m.	1847	2174	3000	2400	2353	2354.8 \pm 420.9
20 m.	3000	4516	3000	2748	3214	3295.6 \pm 701.9
30 m.	5200	Coagulado	Coagulado	4820	5135	-
40 m.	8020	Coagulado	Coagulado	7380	Coagulado	-

c). Dosificación de Na^+ y K^+ del plasma en las pruebas realizadas con sangre total (b_1 , b_2 y b_3).

Con los estudios de Na^+ y K^+ en plasma se sigue la misma trayectoria expuesta en el apartado anterior, con la Hb. libre en plasma. Se realiza la dosificación en los mismos cinco controles.

Los resultados de Na^+ en plasma, a lo largo de todos los estudios muestran cifras que varían de 138 a 142 mEq/litro, tanto a 40°C, como a 50°C y a 60°C.

En las tablas n°s. 30, 31 y 32, se representan los datos obtenidos con el potasio plasmático, a las temperaturas de 40°C, 50°C y 60°C respectivamente.

TABLA N° 30

POTASIO EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 40°C

	RESULTADOS EXPRESADOS EN mEq/litro					
	C O N T R O L E S					
TIEMPO DE EXPOSICION	1	2	3	4	5	$\bar{X} \pm S D$
5 min.	4.0	3.2	3.8	3.6	4.3	$3.7^{+0.4}$
10 min.	4.0	3.2	3.9	3.6	4.2	$3.7^{+0.3}$
20 min.	4.1	3.2	3.8	3.7	4.2	$3.8^{+0.3}$
30 min.	4.0	3.3	3.9	3.6	4.2	$3.8^{+0.3}$
40 min.	4.0	3.3	3.8	3.6	4.3	$3.8^{+0.3}$

TABLA N° 31

POTASIO EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 50°C

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS EN mEq/litro					$\bar{X} \pm S D$
	C O N T R O L E S					
	1	2	3	4	5	
5 min.	4.8	3.4	6.0	4.2	4.5	4.5 ± 0.9
10 min.	5.2	3.5	6.2	5.0	7.0	5.3 ± 1.3
20 min.	5.4	3.8	6.7	5.6	6.0	5.5 ± 1.0
30 min.	6.7	4.9	7.2	6.2	6.9	6.3 ± 0.9
40 min.	9.3	5.2	8.4	8.7	9.7	8.2 ± 1.7

TABLA N° 32

POTASIO EN PLASMA TRAS CALENTAMIENTO A 60°C

TIEMPO DE EXPOSICION	RESULTADOS EXPRESADOS EN mEq/litro					
	C O N T R O L E S					$\bar{X} \pm S D$
	1	2	3	4	5	
5 min.	10.0	9.8	10.0	10.0	10.0	9.9 ⁺ 0.0
10 min.	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0 ⁺ 0.0
20 min.	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0 ⁺ 0.0
30 min.	10.0	Coagulado	Coagulado	10.0	10.0	-
40 min.	10.0	Coagulado	Coagulado	10.0	Coagulado	-

3.- Paso a través de redes de fibrina.

Con el paso de hemáties a través de redes de fibrina se alteran aproximadamente el 50% de los mismos, siempre que el n° de pases sea de 30, por lo menos. Los resultados obtenidos, en 3 controles, se expresan en la tabla n° 33.

TABLA N° 33

PASO DE HEMATIES A TRAVES DE REDES DE FIBRINA

CONTROLES	ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES (%)		HEMOGLOBINA LIBRE EN PLASMA (mg/100 ml)
	5 pases	30 pases	30 pases
N° 1	13	54	60
N° 2	10	56	140
N° 3	5	49	192
$\bar{X} \pm S D$	9.3 ⁺ 4.0	53.0 ⁺ 3.6	130.6 ⁺ 66.4

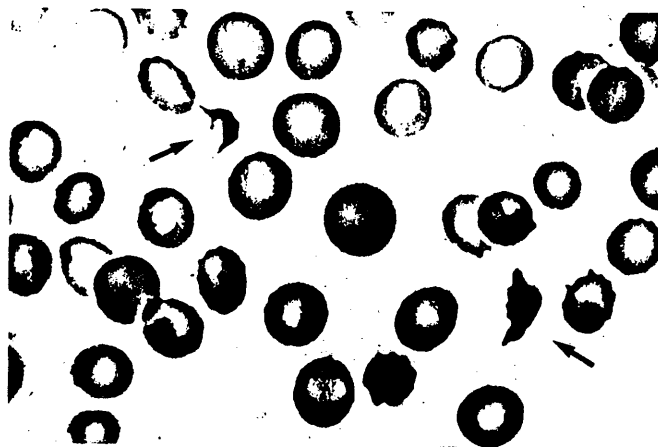


Fig. nº 12

Paso de hematíes a través de redes de fibrina. Algún
aislado esferocito y células burr (flecha).

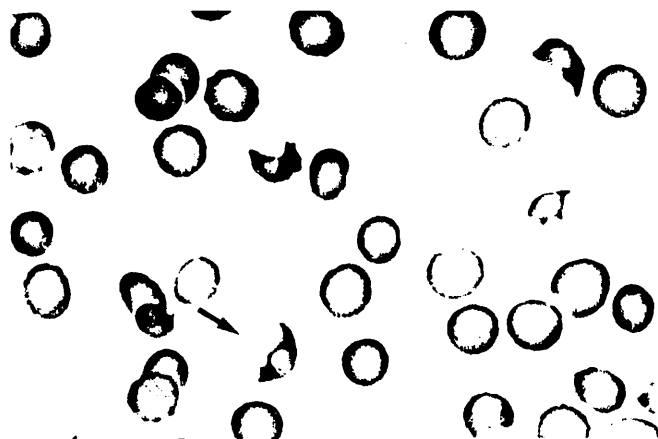


Fig. nº 13

Microangiopatía producida en conejos tras la adminis-
tración de trombina. Conejo nº 17. Esferocitos, hema-
tíes espiculados y una célula burr (flecha).

Las lesiones de los hematíes (Fig. 12) se caracterizan por la presencia de aislados esferocitos y, sobre todo, lo más llamativo, es la cantidad de fragmentos, de hematíes triangulares, o incluso de hematíes con espículas en sus bordes (célula burr). Estas lesiones son muy similares a las encontradas en los pacientes con microangiopatía hemolítica.

Existe un discreto aumento de hemoglobina libre en plasma.

4.- Calentamiento de hematíes y paso posterior a través de bolas de vidrio.

Los resultados obtenidos son similares a los encontrados con cada método por separado. Como vemos en la tabla nº 34, apenas si se producen lesiones morfológicas de los hematíes, en contraposición a las cifras elevadas de Hb. libre en plasma, similares a los hallados en el apartado 1(o paso de hematíes a través de bolas de vidrio).

TABLA Nº 34

CALENTAMIENTO Y PASO A TRAVES DE BOLAS DE VIDRIO

CONTROLES *	ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES (%)	HEMOGLOBINEMIA (mg/100 ml)
Nº 1	2	400
Nº 2	1	320
Nº 3	3	382
$\bar{X} \pm S D$	2 ± 1	367.3 ± 41.9

* Nº de pases 30

5.- Calentamiento más paso a través de redes de fibrina.

El calentamiento de los hematies durante 15 minutos a 40°C, con paso a continuación a través de redes de fibrina, potencia la acción de cada uno de los dos procedimientos por separado. Se realiza en 3 controles, en los mismos que en el apartado 3 (paso a través de redes de fibrina). El número de hematies lesionados, así como la hemoglobina libre en plasma, se resumen en la tabla nº 35.

TABLA Nº 35
=====

CALENTAMIENTO DE HEMATIES MAS PASO A TRAVES DE BOLAS DE VIDRIO

CONTROLES	ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS HEMATIES (%)	HEMOGLOBINA LIBRE EN PLASMA (mg / 100 ml)
	30 pases	30 pases
Nº 1	65	111
Nº 2	63	162
Nº 3	79	191
$\bar{X} \pm S D$	69.0 ± 8.7	154.6 ± 40.5

B.- MICROANGIOPATIA HEMOLITICA EXPERIMENTAL "IN VIVO" EN CONEJOS

1.- Lote A: Vida media eritrocitaria con Cr51

El lote A está compuesto por los conejos n^{os} 1, 2 y 3.

Los resultados de la vida media de los hematíes de conejo marcados con Cr51 se detallan en la tabla n^o 36. Los contajes se realizan los días 1, 2, 3, 6, 8 y 10.

TABLA N^o 36

	CONEJO N ^o 1	CONEJO N ^o 2	CONEJO N ^o 3
$T^{1/2}$	4.1 días	4.9 días	4 días
	11.3 días	17.3 días	35.5 días

Por lo tanto, éstos resultados indican que existen 2 poblaciones de hematíes. En vista de éstas falsas conclusiones, se repite la prueba con otro lote de conejos (Lote B).

2.- Lote B: Vida media eritrocitaria con Cr51.

Está compuesto por los conejos 4, 5 y 6.

Nuevamente se comienza el estudio isotópico. En esta ocasión, los contajes se realizan los días 1, 3, 5, 7, 9, 12 y 14. Los resultados obtenidos se expresan en la tabla n^o 37. y figura n^o 14.

VIDA MEDIA CON Cr51. conejos lote B.

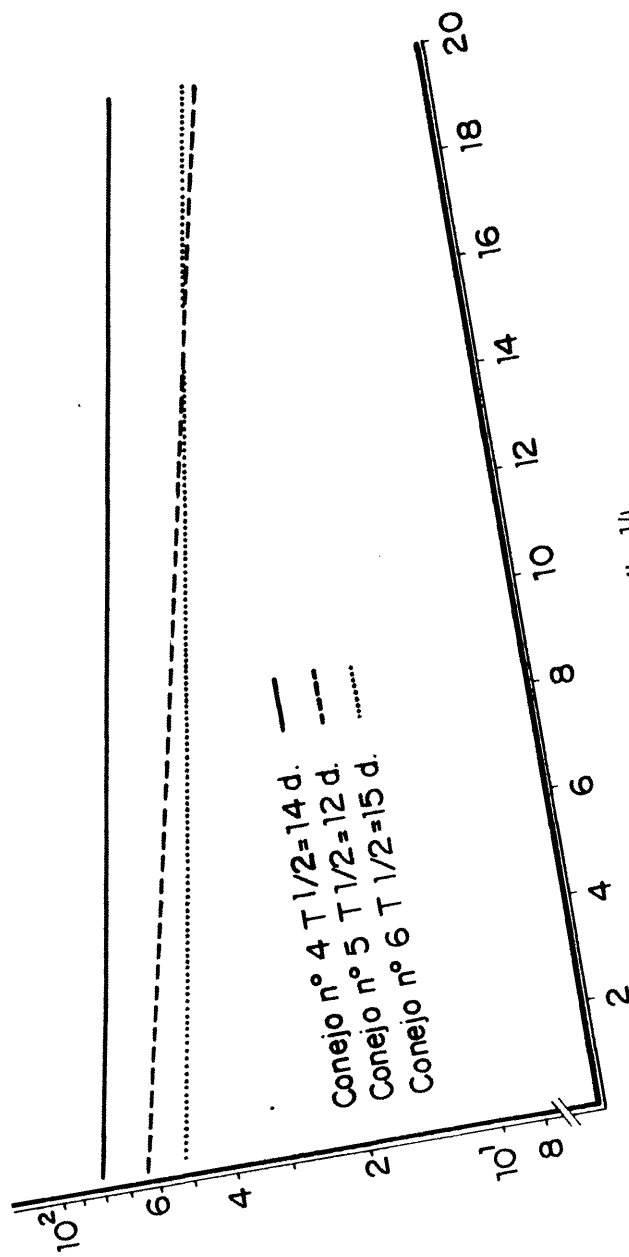


FIG. Nº 14

TABLA N° 37

	CONEJO N° 4	CONEJO N° 5	CONEJO N° 6
$T^{1/2}$	14 días	12 días	15 días

3.- Lote C: Conejos control en los que se realiza la resistencia globular osmótica.

Este lote está compuesto por los conejos 7 y 8 (2 en total).

a). Los resultados basales de VH, Reticulocitos y morfología eritrocitaria se exponen en la tabla n° 38, conjuntamente con las pruebas basales realizadas a los conejos n°s 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 (Lotes D y E).

TABLA N° 38

DATOS BASALES EN LOS LOTES C, D y E

CONEJO N°	VH (%)	RETICULOCITOS (%)	MORFOLOGIA ERITROCITARIA.
7	41	2.1	Normal
8	45	2.6	Normal
9	39	2.4	Normal
10	41	3.3	Normal
11	45	2.4	Normal
12	46	3.2	Normal
13	40	2.0	Normal
14	40	2.6	Normal
15	51	2.4	Normal
16	40	2.3	Normal
17	42	2.0	Normal
18	46	2.4	Normal
19	39	2.8	Normal
$\bar{X} \pm S D$	42.6 ± 3.6	2.5 ± 0.4	

b). Las cifras basales de urea y Lacticodehidrogenasa séricas se presentan en la tabla n° 39 conjuntamente con las cifras basales de los conejos n°s 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 (Lotes D y E).

TABLA N° 39

CIFRAS BASALES DE UREA Y LDH SERICAS EN LOS LOTES C,D y E

CONEJOS N°	UREA (mg / 100 ml)	LDH (mU / ml)
7	20	192
8	12	176
9	15	191
10	14	180
11	15	215
12	13	186
13	10	217
14	18	191
15	14	184
16	11	178
17	17	193
18	13	214
19	10	191
$\bar{X} \pm S D$	14 ± 3.0	192 ± 13.9

c). Las curvas de resistencia globular osmótica se reflejan en la figura n° 15 (arriba conejo n° 7, abajo conejo n° 8). En el conejo n° 7 el comienzo de la lisis se produce al 4.6 % de ClNa, la lisis total a 3.4 % de ClNa y la fragilidad corpuscular media a 4.1 % de ClNa. En el conejo n° 8 el comienzo de la lisis se manifiesta a

RESISTENCIA GLOBULAR OSMOTICA
SIN INCUBACION.

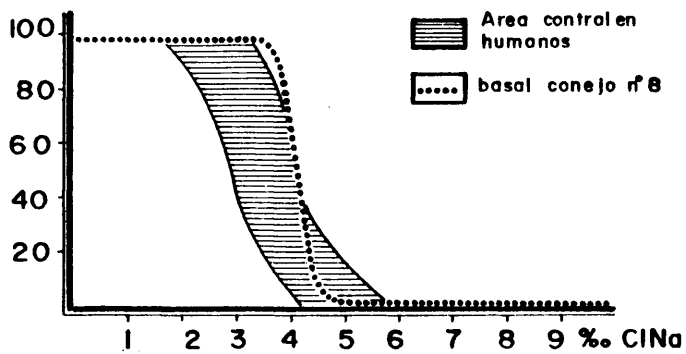
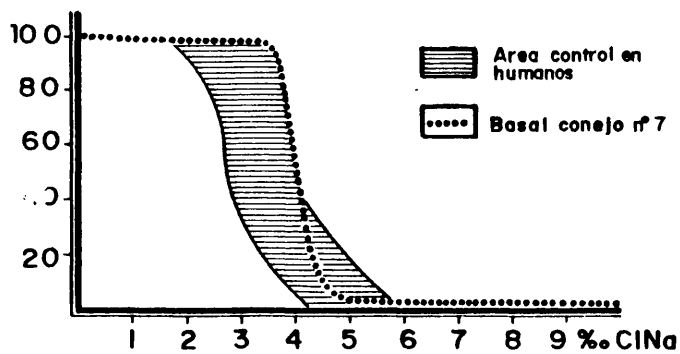


FIG. Nº 15

4.7 %o de ClNa, la lisis total a 3.5 %o de ClNa y la fragilidad corpuscular media a 4.1 %o de ClNa.

4.- Lote D: Producción de microangiopatía con trombina.

Este lote está compuesto por los conejos n^{os} 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 (7 en total).

a). Los resultados de las pruebas basales de VH, reticulocitos y morfología eritrocitaria se expresan en la tabla n^a 38 junto a los valores basales de los lotes C y E.

b). En la tabla n^a 39 se reflejan los valores normales de urea y LDH sérica de los conejos de este lote junto con los de los lotes C y E.

c). El estudio basal de coagulación en los conejos n^{os} 13, 14 y 15 se recoge en la tabla n^a 40, junto a los datos basales de los conejos n^{os} 16 y 17. Se les realiza plaquetas, tiempo de cefalina Kaolin (TCK), Tiempo de Recalcificación (TR), Tiempo de Protrombina (TP), Factor V (FV), tiempo de Trombina (TT) y Fibrinógeno (FB).

TABLA N^a 40

ESTUDIOS DE COAGULACION BASALES EN CONEJOS. LOTES D y E

CONEJO N ^a	PLAQUETAS 10 ³ /mm ³	TR Sg	TCK Sg	TP Sg	FV %	TT Sg	FB mg/100 ml
13	312	72	25	11	100	19	220
14	390	94	35	9	100	10	300
15	340	82	22	10	100	18	240
16	360	98	24	11.5	100	21	230
17	300	108	28	10.5	100	20	220
$\bar{x} \pm S D$	340.4 ⁺ 36.3	90.8 ⁺ 14.0	25.6 ⁺ 5.4	10.5 ⁺ 1.0	100 ⁺ 0	17.6 ⁺ 4.3	242 ⁺ 36.4

Una vez realizadas estas determinaciones previas, se les inyecta trombina. Los conejos 9, 10 y 11 fallecen bruscamente tras la primera inyección de trombina.

Los resultados de los conejos supervivientes, se indican en la tabla nº 41, en donde se especifican valor hematocrito, reticulocitos, morfología eritrocitaria, urea y LDH séricas.

TABLA Nº 41
=====

RESULTADOS A LAS 24 y 48 HORAS DE LA INYECCION DE TROMBINA

CONEJO Nº	LOTE D				
	VH(%)	RETICULOCITOS (%)	MORFOLOGIA ERITROCITARIA	UREA	
				mg/100ml	(mU/ml)
	24 H		48 H.	48 H.	48 H
12	$\frac{24}{48} \frac{H}{H}$	$\frac{40}{31}$	$\frac{22.0}{16.0}$	Crenados, es- piculados, burr	50.7 382
13	$\frac{24}{48} \frac{H}{H}$	$\frac{31}{31}$	$\frac{8.4}{12.1}$	Crenados, Ais- lados hematies espiculados	22 500
14	$\frac{24}{48} \frac{H}{H}$	$\frac{36}{30}$	$\frac{11.9}{16.8}$	Crenados, burr	30 640
15	$\frac{24}{48} \frac{H}{H}$	$\frac{45}{33}$	$\frac{15.0}{13.5}$	Crenados. Ais- ladas células burr	95 1900 *
$\bar{x} \pm SD$	$\frac{24}{48}$	$\frac{38.0^{+}5.9}{31.2^{+}1.2}$	$\frac{14.3^{+}5.7}{14.6^{+}2.1}$	$\frac{49.4^{+}}{32.7}$	$\frac{855.5^{+}}{704.2}$

* Suero muy hemolizado

En la tabla nº 42 se recogen los parámetros del estudio de coagulación a las 48 horas de la primera inyección de trombina y se comparan con los datos basales.

TABLA N° 42

COAGULACION BASAL Y A LAS 48 HORAS DE LA INYECCION DE TROMBINA

CONEJO N°	LOTE D						
	PLAQUETAS x 10 ³ /mm ³	TR Sg	TCK Sg	TP Sg	FV %	TT Sg	FB mg/100 ml
14 basal	390	94	35	9	100	10	300
48 H	160	110	26	10.5	100	22	480
15 basal	340	82	22	10	100	18	240
48 H	184	121	22	10	100	21	850
$\bar{x} \pm SD$	basal 365 ⁺ 35.3 48 H 172 ⁺ 16.9	88 ⁺ 8.4 115.5 ⁺ 7.7	28.5 ⁺ 9.1 24 ⁺ 2.8	9.5 ⁺ 0.7	100 ⁺ 0 100 ⁺ 0	14 ⁺ 5.6 21.5 ⁺ 0.7	270 ⁺ 42.4 665 ⁺ 261.6
				10.25 ⁺ 0.3			

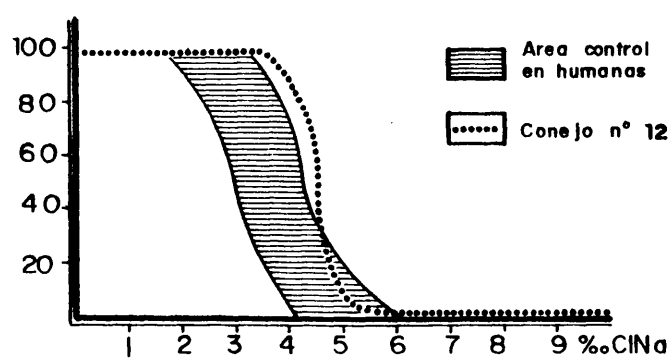
Las curvas de fragilidad osmótica de los conejos n°s 12 y 13, a las 48 horas de la infusión de trombina se representan en la Fig.n° 16. En el conejo n° 12 el comienzo de la lisis se realiza a 5 ‰ de ClNa, con lisis total a 3.8 ‰ de ClNa y fragilidad corpuscular media a 4.6‰ de ClNa. En el conejo n° 13 el comienzo de la lisis es a 4‰ de ClNa, con lisis total a 3.5‰ de ClNa y fragilidad corpuscular media a 3.8 ‰ de ClNa.

5.- Lote E: Medida de la radiactividad del plasma con Cr51

a). Los estudios basales de VH, reticulocitos y morfología eritrocitaria; urea y LDH séricas se recogen junto con los de los lotes C y D en las tablas n°s 38 y 39 respectivamente.

b). En la tabla n° 43 se recogen los valores de VH, reticulocitos, urea, LDH y morfología eritrocitaria a las 24 y 48 horas de la inyección de trombina, comparándolas con los valores previos obtenidos.

RESISTENCIA GLOBULAR OSMOTICA SIN INCUBACION



48 h. POST INYECCION DE TROMBINA

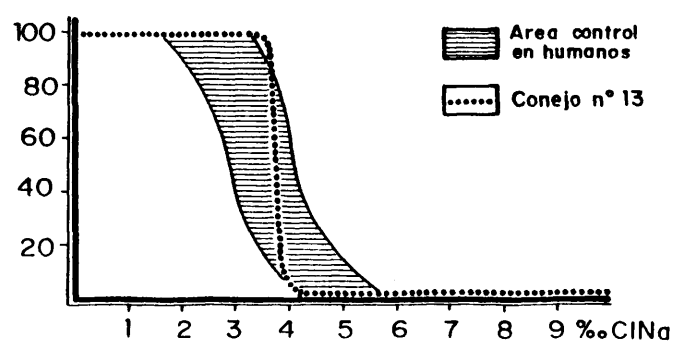


FIG. No 16

TABLA N° 43

RESULTADOS A LAS 24 y 48 HORAS DE LA INYECCION DE TROMBINA

LOTE E					
CONEJOS N°s.	16	17	18	19	$\bar{x} \pm S D$
B	40	42	46	39	41.7 ⁺ 3.0
VH 24 H.	38	31	40	35	36 ⁺ 3.9
48 H.	30	27	38	+	31.6 ⁺ 5.6
B	2.3	2.0	2.4	2.8	2.3 ⁺ 0.3
Retis. 24 H.	13.0	11.8	6.8	2.1	8.4 ⁺ 4.9
48 H.	11.9	8.8	13.2	+	11.3 ⁺ 2.2
B	11	17	13	10	12.7 ⁺ 3.0
Urea 24 H.	-	40	20	32	30.6 ⁺ 10.0
48 H.	36	52	51	+	46.3 ⁺ 8.9
B	178	193	214	191	194 ⁺ 14.8
LDH 24 H.	-	240	-	500	370 ⁺ 183.8
48 H.	386	600	524	-	503.3 ⁺ 108.4
Morfología Eritrocitaria 48 H.	Crenados burr	Esferocitos crenados espiculados burr	Crenados aislados burr	Crenados 24 horas	
B	Basal. Resultados expresados VH %, Reticulocitos %				
	Urea mg/100 ml, LDH mU/ml				
-	No realizado				
+	Conejo fallecido				

En el conejo n° 17 las alteraciones morfológicas de la serie roja son más intensas (ver figura n° 13) que en el resto, con gran número de esferocitos crenados, hematies espiculados y células burr.

c). Los estudios de coagulación de los conejos n°s. 16 y 17 tras la inyección de trombina se expresan en la tabla n° 44 en la cual se indican en la columna superior, los datos previos a la infusión de

trombina, y en la inferior los valores de los mismos conejos 48 h. después. Al conejo n° 17 se le inyecta al mismo tiempo que la primera inyección de trombina 800 mg. de Caproamin (Ac. epsilon aminocaproico).

TABLA N° 44

COAGULACION BASAL Y A LAS 48 H. DE LA INYECCION DE TROMBINA

<u>LOTE E</u>								
CONEJO N°	PLAQUETAS	TR	TC-K	TP	FV	TT	FB	
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$	Sg	Sg	Sg	%	Sg	mg/100 ml	
16	Basal	22	98	11	100	21	230	
	48 H	24	113	12	100	29*	800	
17	Basal	24	108	11.5	100	20	220	
**	48 H	28	82	10.5	100	19	360	
$\bar{x} \pm \text{SD}$	Basal	23 ± 1.4	103 ± 7	11.2 ± 0.3	100 ± 0	20.5 ± 0.7	225 ± 7	
	48 H	26 ± 2.8	97.5 ± 21.9	11.2 ± 1.0	100 ± 0	24 ± 7	580 ± 311.1	

* TT mezcla con plasma control 31"

** Fibrinolisis von kaulla + de 120 m (pre y post-trombina).

d). La medida de la radiactividad del plasma se realiza a partir de las muestras a los 10 m., 6 horas, 24 horas, 48 y 72 horas de la re-inyección de hematies marcados con Cr51. En la figura n° 17 , se representan en ordenadas los valores isotópicos (ci/mi/ml de plasma) y en

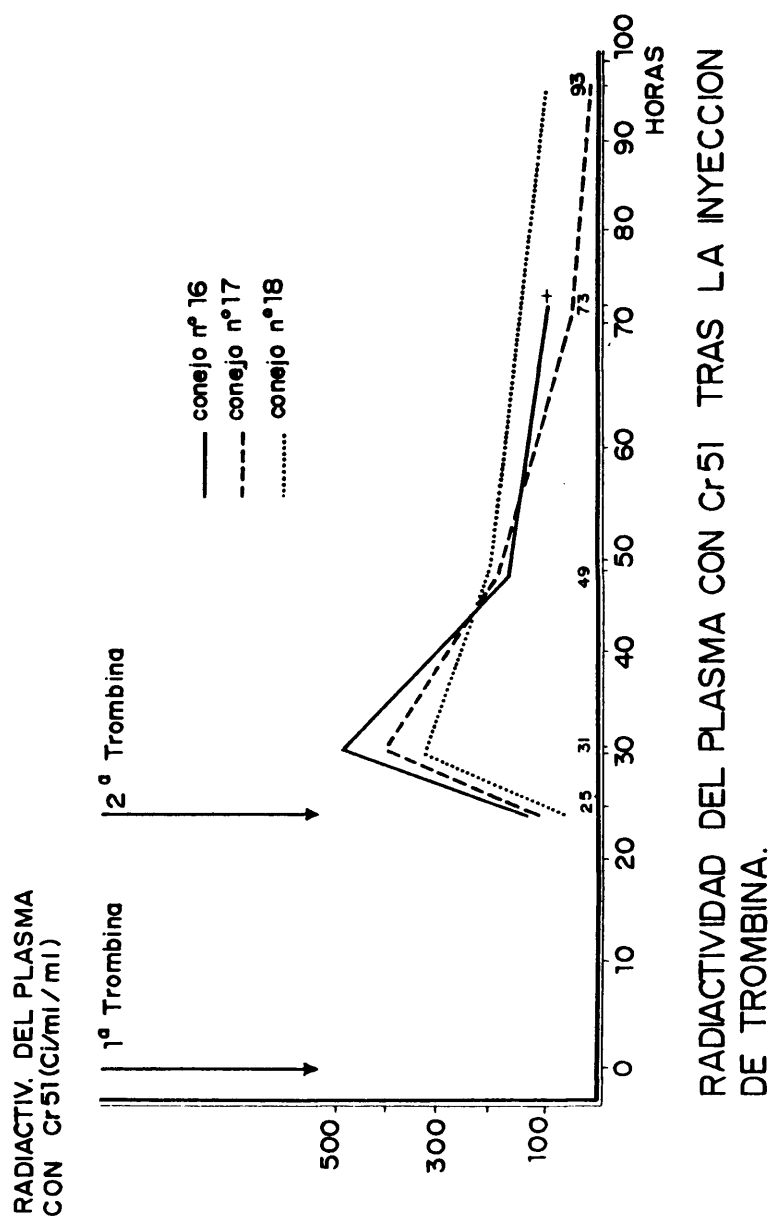
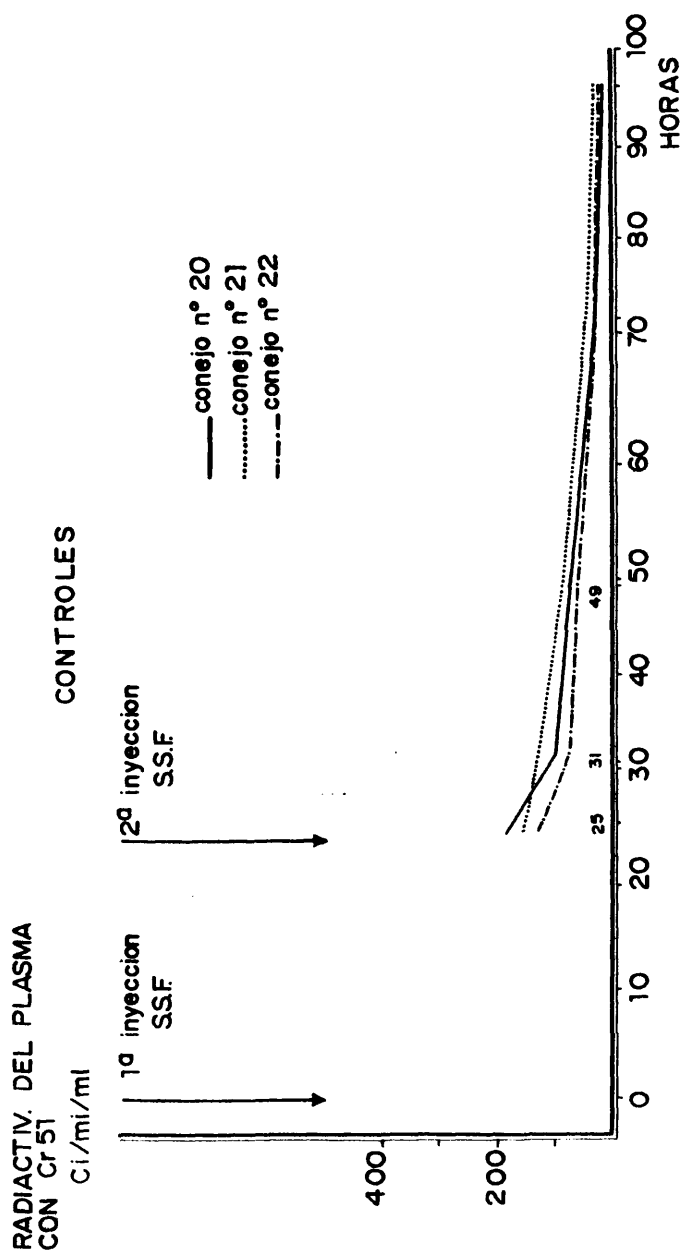


FIG. Nº 17



RADIATIVIDAD DEL PLASMA CON Cr51 EN CONTROLES .

FIG. Nº 18

abcisas las horas transcurridas desde la primera inyección de trombina, en los conejos n^{as} 16, 17 y 18.

En la figura n^a 18 , se observa la radiactividad del plasma en los 3 conejos control del lote E (n^{as} 20, 21 y 22).

Resumiendo los datos expuestos, 7 conejos de los lotes D y E, resisten al menos 48 horas tras la inyección de trombina (n^{as} 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18).

En la siguiente tabla n^a 45 podemos resumir en conjunto los datos de valor hematocrito, reticulocitos, morfología eritrocitaria, urea y LDH séricas previos a la inyección y postinyección de trombina.

TABLA N^a. 45

INYECCION DE TROMBINA EN CONEJOS

COMPARACION PARAMETROS BASALES Y PARAMETROS A LAS 48 HORAS DE LA

INYECCION DE TROMBINA.

LOTES D y E

	C O N E J O S							
	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{X} \pm S D$
VH								
Basal	46	40	40	51	40	42	46	43.5 ± 4.2
48 H	31	31	30	33	30	27	38	31.4 ± 3.4
Reticulos								
Basal	3.2	2.0	2.6	2.4	2.3	2.0	2.4	2.4 ± 0.4
48 H	16.0	12.1	16.8	13.5	11.9	8.8	13.2	13.1 ± 2.6
Morfología eritrocitaria	crena-	crena-	crena-	crena-	crena-	crena-	crena-	
48 horas	dos es-	dos es-	dos es-	dos es-	dos es-	dos es-	dos es-	
	picu-	picu-	picu-	picu-	picu-	picu-	picu-	
	lados	lados	lados	lados	lados	lados	lados	
	burr	burr	burr	burr	burr	burr	burr	
Urea								
basal	13	10	18	14	11	17	13	13.7 ± 2.9
48 H	50.7	22	30	95	36	52	51	48.1 ± 23.7
LDH								
Basal	186	217	191	184	178	193	214	194.7 ± 15.0
48 H	382	500	640	1900*	386	600	524	704.5 ± 536.0

Resultados expresados VH %, Reticulocitos %, Urea mg/100 ml, LDH mU/ml.

* Suero hemolizado

Finalmente en la tabla 46 se recogen los estudios basales de coagulación realizados en 5 conejos de los lotes D y E y los mismos parámetros a las 48 horas de la primera inyección de trombina. En el conejo n° 13 no se pudo realizar estudio de coagulación postinyección de trombina.

TABLA N° 46

ESTUDIO DE COAGULACION BASAL Y POSTINYECCION DE TROMBINA

LOTES D Y E

C O N E J O S						
	13	14	15	16	17	$\bar{x} \pm SD$
Plaquetas						
Basal	312	390	340	360	300	340.4 ± 36.3
48 H.	-	160	184	228	131	175.7 ± 41.0
T. Recalcificación						
Basal	72	94	82	98	108	90.8 ± 14.0
48 H.	-	110	121	113	82	106.5 ± 16.9
T. Cefalina Kaolin						
Basal	25	35	22	22	24	25.6 ± 5.4
48 H.	-	26	22	24	28	25 ± 2.5
T. Protrombina						
Basal	11	9	10	11	11.5	10.5 ± 1.0
48 H.	-	10.5	10	12	10.5	10.7 ± 0.8
Factor V						
Basal	100	100	100	100	100	100 ± 0
48 H.	-	100	100	100	100	100 ± 0
T. Trombina						
Basal	19	10	18	21	20	17.6 ± 4.3
48 H.	-	22	21	29	19	22.7 ± 4.3
Fibrinógeno						
Basal	220	300	240	230	220	242 ± 33.4
48 H.	-	480	850	800	360	622.5 ± 239.7

Resultados expresados plaquetas $10^3/\text{mm}^3$, T. de Recalcificación, T. de Cefalina Kaolin, T. de Protrombina, T. de Trombina en Sg. Factor V %. Fibrinógeno mg/100 ml.

- Conejo n° 13 no se realiza estudio de coagulación postinyección de Trombina.

6.- Lote F: En los dos últimos conejos del experimento se les inyecta endotoxina de Escherichia coli, 2 dosis sucesivas, con un intervalo de 24 horas. Sólomente se les realiza estudio anatomopatológico de ambos riñones, con examen al microscopio ordinario y al microscopio electrónico.

Hallazgos necropsicos.

En el conejo n° 11 ni el hígado ni el riñón muestran cambios significativos. En el pulmón, se observan trombos de fibrina en las arterias pulmonares que están totalmente ocluidas. En las redes de fibrina se encuentran atrapados hematíes y leucocitos.

En los restantes conejos (n°s: 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19) las lesiones histológicas renales varían desde cambios mínimos, en los que se observa congestión del glomérulo con células rojas y escasos depósitos de fibrina (conejo n° 19), a grandes masas de aspecto hialino y que corresponden a trombos de fibrina que ocluyen los capilares glomerulares y que pueden afectar a más del 50% de los mismos (conejo n° 17). No hemos observado en ningún animal necrosis cortical. La estructura tubular renal no presenta modificaciones (Figuras n°s. 20, 21, 22, 23, 24 y 25).

El hígado del conejo n° 17 muestra desorganización de los cordones de Remak. Los hepatocitos están intensamente vacuolizados, debido a una posible degeneración grasa y los núcleos aparecen picnóticos. Se advierte un mayor grado de depósito de pigmento férrico. No se encuentran trombos de fibrina.

En los conejos n°s: 23 y 24, a los cuales se les ha inyectado endotoxina de E.Coli, las lesiones consisten en acúmulos de material de aspecto hialino que invade las asas glomerulares y que al microscopio electrónico se manifiesta como un material osmiofilo de estructura filamentosa o globulosa, que se deposita en el lumen de los capilares glomerulares y que parece corresponder a fibrina intravascular. (Figs: n°s. 26, 27, 28 y 29).



Fig. nº 20

Microangiopatía trombótica experimental en el conejo tras la infusión de trombina.

Glomérulo renal isquémico y necrótico. Gran espacio subcapsular.

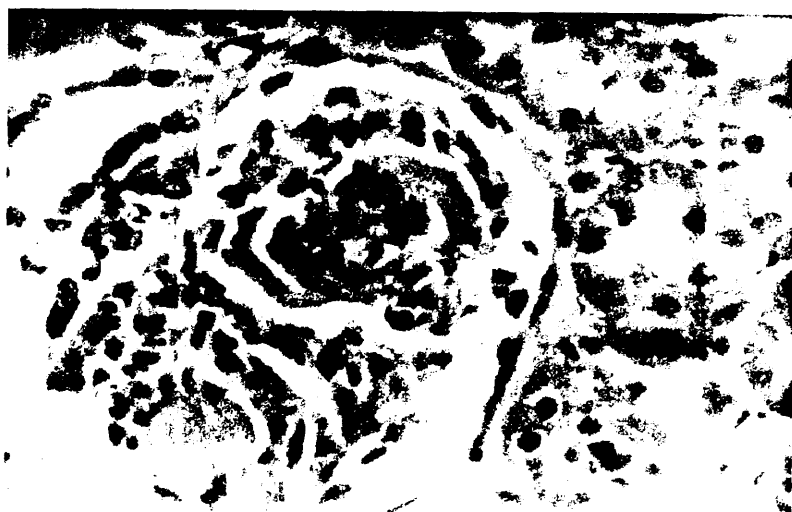


Fig. nº 21

Glomérulo renal de conejo: Necrosis segmentaria del penacho capilar.

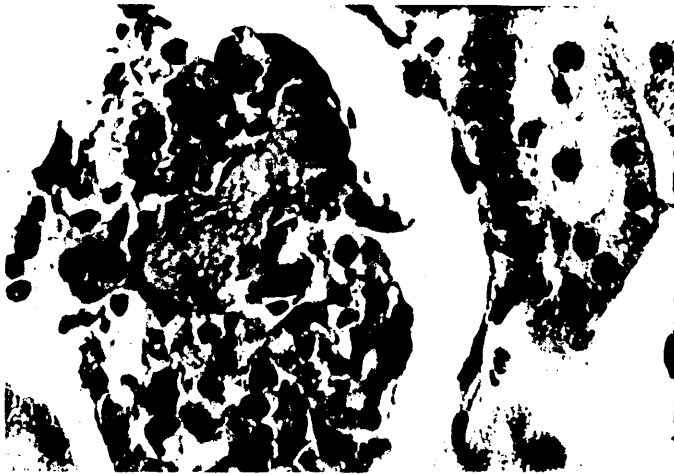


Fig. nº 22



Fig. nº 23

Figs.nºs. 22 y 23.- Glomérulo renal. Necrosis glomerular.
Gran espacio subcapsular.



Fig. nº 24

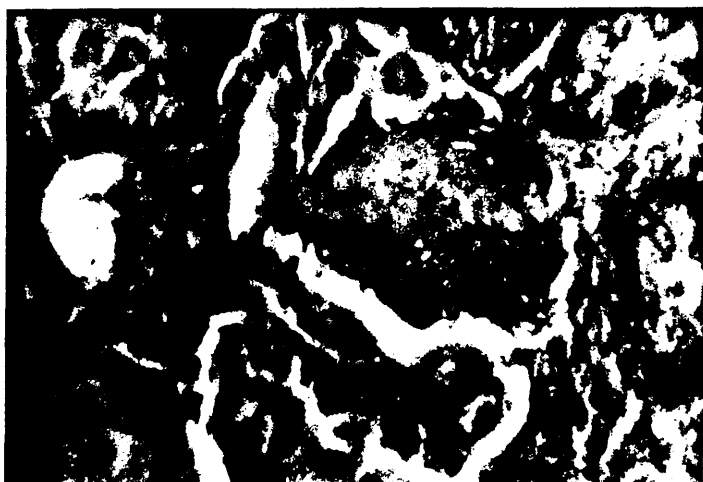


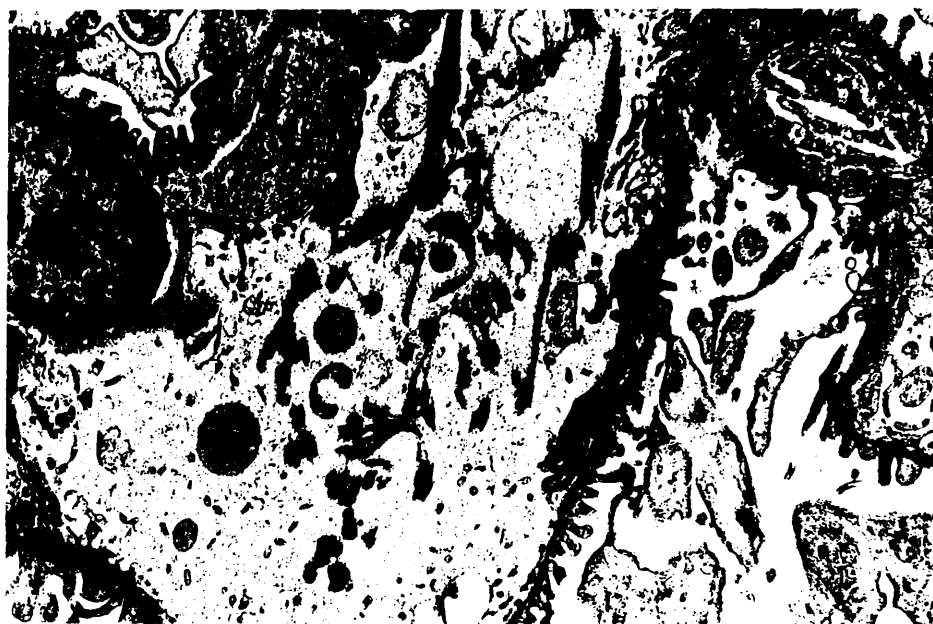
Fig. nº 25

Figs. nºs. 24 y 25: Conejo nº 17. Glomérulo renal con
trombos hialino fibrinoides. Edema del intersticio.



Figs.n^{as}. 26 y 27: Microscopio electrónico de transmisión.

Glomérulo renal: Se observa en un capilar (L) con su endotelio (E) y pedículos (P) la presencia de material filamentosos (F) agrupado en pequeños acúmulos que corresponde a depósito de fibrina intravascular.



Figs.n^{as}. 28 y 29: Microscopio electrónico de transmisión.

Glomérulo renal: En distintos capilares se observa fibrina (F)
con su característica distribución en pequeños acúmulos alargados
de material filamentoso.

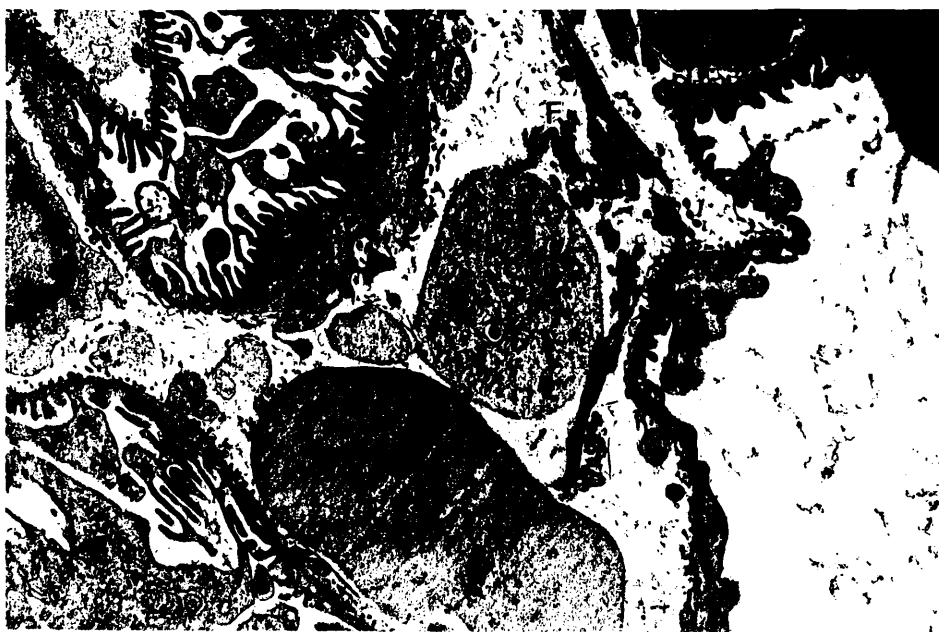


Fig. nº 29 bis

Microscopio electrónico de transmisión:

Glomérulo renal: En el lumen del capilar se distingue material osmiofilo de aspecto filamentososo que corresponde a fibrina intravascular.

COMENTARIOS_Y DISCUSION

1.- Tecnología empleada

2.- Pacientes con microangiopatía hemolítica

3.- Estudios experimentales

A).- Microangiopatía hemolítica "in vitro"

B).- Microangiopatía hemolítica "in vivo"

1.- TECNOLOGIA EMPLEADA

A).- Extensiones de sangre periférica.

Dado que en parte el diagnóstico de microangiopatía hemolítica y la valoración de las técnicas experimentales se van a basar en el estudio morfológico de los hematíes, debemos de conseguir unas buenas extensiones de sangre periférica. Los portas deben de estar bien secos, y las extensiones se realizarán suavemente, evitando en todo momento la crenación de los hematíes. La existencia de falsos crenados (Figura nº 30) puede crear problemas en la interpretación correcta de los resultados.

B).- Autohemolisis.

Esta es una técnica compleja que exige una gran meticulosidad. Los frascos Bijou deben de estar estériles. La contaminación de la sangre puede provocar hemolisis de los hematíes, que obviamente altera los resultados.

C).- Prueba del suero acidificado o test de Ham.

Se realiza en aquellos enfermos cuyo cuadro clínico , sobretodo la presencia de hemoglobina libre en plasma y orina y la hemosideruria pueden hacernos pensar en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

D).- Hemoglobina libre en plasma y en orina.

Esta prueba requiere asimismo una gran meticulosidad, ya que

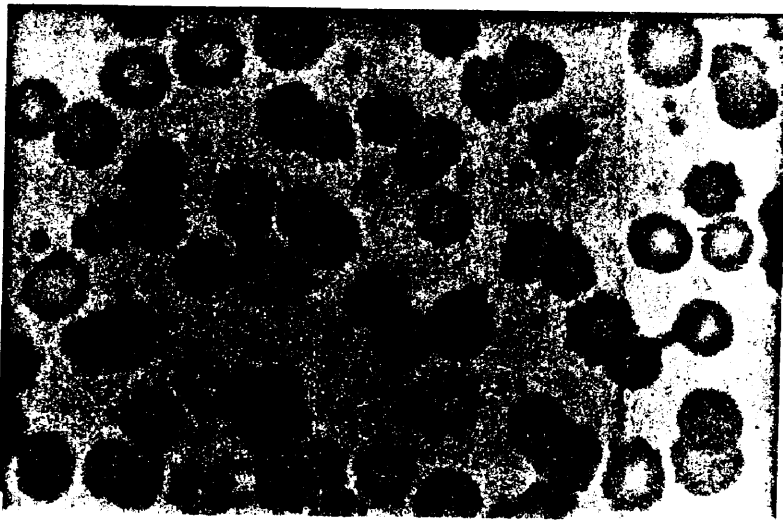


Fig. nº 30

Hematies crenados por mala realización de la extensión

tubos que contengan restos de sangre pueden dar la reacción falsamente positiva. Por lo tanto, antes de realizar la prueba, se precisa una limpieza cuidadosa de los tubos y pipetas, pasándolos por ácido nítrico o mezcla crómica, para así eliminar toda contaminación.

E).- Hemosideruria.

Esta es una técnica de fácil realización que únicamente requiere la preparación reciente de los reactivos, para así eliminar la falsa precipitación que puede producirse por el exceso de almacenaje de los mismos.

2.- PACIENTES CON MICROANGIOPATIA HEMOLITICA

a).- Síndrome urémico hemolítico.

El síndrome urémico hemolítico se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y nefropatía aguda.

Los criterios diagnósticos para incluir a estos pacientes en el SUH, siguiendo las pautas marcadas por Sorrenti y Lewy (127) los resumimos en los siguientes puntos:

- 1).- Anemia hemolítica con test de Coombs negativo
- 2).- Trombocitopenia
- 3).- Alteraciones morfológicas de la sangre periférica con hematíes fragmentados.
- 4).- Insuficiencia renal aguda, desde su ingreso en el hospital o pocos días después.

Añaden un 5º apartado en el cual señalan la ausencia de otro diagnóstico que pueda explicar los datos clínicos y de laboratorio. Naturalmente, la existencia de otra enfermedad que justifique cada síntoma excluye el diagnóstico de SUH.

En el riñón, la lesión mas característica es una microangiopatía renal que afecta a arteriolas de pequeño calibre y capilares, y como consecuencia de esta lesión se produce una reducción en la filtración glomerular con oligoanuria, proteinuria y hematuria.

El SUH parece ser endémico en determinadas partes del mundo (87, 88, 89, 90, 243), o incluso epidémico y secundario a ciertas infecciones bacterianas o víricas (134, 135, 136, 144, 145).

En nuestro país es una enfermedad rara, de la que se han descrito aislados casos (110, 162, 176, 177, 244, 245, 246, 247).

Nosotros en los 10 últimos años, sólo hemos visto 4 pacientes, 3 niños y un adulto, de lo cual se deduce que la incidencia de la enfermedad en nuestro medio es escasa. Maceira y colab. (162) en Canarias, recogen en 1980 cuatro casos. Uno de nuestros pacientes también procede del archipiélago Canario.

En general el síndrome urémico hemolítico es una enfermedad de niños, aunque en ocasiones puede afectar a adultos. Ponticelli y col. (248) recogen en 1980, 40 pacientes adultos con SUH. Las edades predilectas de presentación del síndrome son la lactancia y la primera infancia (125). Ya Gasser y colaboradores (8), en la descripción original de los 5 niños que observan, cuatro son menores de cuatro meses. En general el pico de mayor incidencia se observa de 1-2 años (8, 86, 90, 249), siendo relativamente frecuente hasta los cuatro años (127) y raro a partir de los 8 años de edad (122). Incluso parece que en niños mayores, el pronóstico de la enfermedad es mucho peor (249, 250).

En nuestros tres niños las edades son de 10 años, 3 años y 4 meses respectivamente. Los dos primeros son varones y la última, una niña. No suelen existir en los pacientes con SUH, diferencias de distribución en cuanto al sexo. El cuarto paciente, es una mujer adulta de 35 años.

No se observa en nuestros casos, aunque no lo hemos reseñado en la historia clínica, ningún ritmo estacional; otros refieren una mayor pre

sentación en los últimos meses de la primavera y en el verano (127, 249).

La enfermedad, sobretodo en niños, va precedida de un periodo prodrómico que puede durar de 4 a 5 días hasta una o dos semanas, caracterizado por fiebre y, generalmente, manifestaciones gastrointestinales con vómitos o diarrea (251, 252). Las heces, en ocasiones son sanguinolentas. En niños mayores, el cuadro previo puede ser infección del tracto respiratorio superior (249). La ausencia de estas primeras manifestaciones prodrómicas es, la mayoría de las veces, un signo de mal pronóstico, y hace pensar en una forma atípica de SUH, en la cual pueden estar involucrados factores genéticos o ambientales (95, 156). En términos generales, todas las formas endémicas o epidémicas van precedidas de manifestaciones gastrointestinales (90, 93). Su ausencia ensombrece el pronóstico (251).

Tres de nuestros enfermos (casos n^{os}: 2, 3 y 4) comienzan varios días antes de su ingreso con alteraciones gastrointestinales. Como vemos en la tabla n^a 7, el paciente n^a 2, un mes antes de ser visto en el hospital, presenta fiebre y diarrea y la niña n^a 3, veinte días antes de su ingreso, debuta con fiebre, vómitos y heces de color oscuro; fiebre, náuseas y vómitos acompañan asimismo a la mujer n^a 4, de 35 años. En el niño J.C.B. (Caso n^a 1), la enfermedad va precedida por un cuadro catarral de vías respiratorias altas.

Durante esta fase prodrómica es de capital trascendencia el saber reconocer estos síntomas como precursores del SUH, y evitar la confusión que pueden plantear estas manifestaciones que, incluso, conducen

a procedimientos quirúrgicos que ponen en peligro la vida del enfermo (252). En general, la diarrea y el dolor abdominal cesan pronto , dando paso a la uremia (93).

Como es lógico, la existencia de esta patología previa, gastrointestinal o de vías respiratorias altas, ha sugerido la posibilidad del papel que la infección podía jugar en la etiología del síndrome. Y así una larga serie de agentes se han implicado en el desencadenamiento del SUH, tales como virus (81, 98, 144, 145, 146, 147, 148), bacterias como *Scherichia coli* (102, 128, 129), *Shigella dysenteriae* (130, 131, 132, 134, 135), *Salmonella typhi* (136, 156), neumococos (139, 140), etc, sin que la mayoría de las veces pueda establecerse una relación causal (101) entre el germen o, incluso, el virus aislado en determinado órgano y el SUH (249). También puede observarse en niños tras la inmunización profiláctica con vacuna triple (153) y con vacunación de paperas, sarampión, poliomelitis, etc, (74, 154).

En los adultos, el papel del agente infeccioso como desencadenante del SUH, no es tan claro como en los niños (100).

La afectación familiar, con varios miembros de una misma familia padeciendo la enfermedad, ha permitido a Kaplan y colab. (95) establecer dos grupos de pacientes. Unos en los que la microangiopatía aparece en dos o más sujetos, dentro de un mismo espacio de tiempo y en los que factores ambientales o epidemiológicos pueden ser los responsables (97) o bien un 2º tipo de afectación familiar (100, 253) de mucho peor pronóstico, el cual se produce en áreas no endémicas de la enfermedad y en donde el tiempo transcurrido entre la afectación de uno u otro miembro es mucho mayor (igual o superior al año). La ocurrencia de SUH en gemelos univitelinos, en parientes con HLA idénticos (98, 177, 218),

o en familiares de diferentes generaciones (100, 177, 253), apoyan la hipótesis de que una predisposición genética puede jugar un importante papel en la patogenia de este síndrome. Generalmente, estos pacientes cursan con sucesivas recaídas y progresión mas severa de la enfermedad que inexorablemente conduce al éxitus del paciente.

Entre los antecedentes familiares de nuestra tercera paciente, se da la circunstancia de un hermano muerto dos años antes con un cuadro muy similar al suyo, consistente en fiebre, ictericia, anuria, edemas e insuficiencia renal aguda. Por negativa de los padres, no nos ha sido posible realizar estudios familiares. Tampoco por el éxitus prematuro de la propositus pudo estudiarse el complemento sérico ni el HLA.

En el síndrome urémico hemolítico familiar se ha descrito la existencia de un mismo haplotipo (98, 177, 218), e incluso una hipocomplementemia, no sólo de los pacientes con SUH, sino también en parientes no afectados del síndrome (177).

La paciente P.R. (caso nº 4) de 35 años de edad, presenta el antecedente de llevar varios años, que no precisa con exactitud, tomando anticonceptivos orales. En los casos de SUH del adulto, aunque también puede ir precedido por molestias gastrointestinales, como en nuestro caso, o por afectación de las vías respiratorias altas, es mas frecuente la asociación con embarazo, ingesta de anticonceptivos orales o postparto (99, 204, 248), que con cuadro infeccioso.

En el adulto, además, el SUH puede asociarse con el rechazo agudo del trasplante renal, metástasis carcinomatosas, lupus eritematoso disseminado, etc (49, 99).

Después de varios días o una o dos semanas, van desapareciendo los síntomas de vómitos y diarrea y bruscamente se instaura un cuadro que condiciona el ingreso del enfermo en el hospital, y en el cual dominan la anemia hemolítica con o sin ictericia, las manifestaciones hemorrágicas por trombopenia y la insuficiencia renal aguda. Son también frecuentes la irritabilidad y somnolencia. Estos síntomas pueden aparecer escalonadamente, pero generalmente, se presentan simultáneamente ya desde el momento de establecer el diagnóstico. La severidad de cada componente varía extraordinariamente de un paciente a otro.

La anemia es de tipo hemolítico, como lo demuestra la vida media de los hematíes con crómo 51 acortada y la reticulocitosis; y de mecanismo extracorpúscular. No existen alteraciones enzimáticas de los hematíes, las curvas de hemólisis y autohemólisis son normales y el test de Coombs es negativo. También la electroforesis de hemoglobina es normal. Esta anemia es la mayoría de las veces severa con cifras de hemoglobina y valor hematocrito muy bajos y clínicamente se traduce por debilidad, cansancio y palidez. En ocasiones, a los síntomas propios de la anemia, se suman los ocasionados por la rotura del hematíe, como son la subictericia o ictericia y, excepcionalmente, la colelitiasis por cálculos de bilirrubinato cálcico (254). El dato más característico del cuadro anémico, es la morfología eritrocitaria con marcada anisocitosis con fragmentos de hematíes y esferocitos. Estos fragmentos pueden adoptar diferentes formas y así, aparecen células triangulares, células en caso o cáscara de huevo (125), que en nuestra experiencia son más frecuentes en la microangiopatía hemolítica carcinomatosa, hematíes espiculados y crenados, y fragmentos con un borde

rugoso con espículas denominada célula burr por los ingleses (1). (Figs. n°s. 12, 13, 31 y 32).

Como consecuencia de la hemolisis intravascular se produce aumento de hemoglobina libre en plasma, caída de haptoglobinas, hemoglobinuria y hemosideruria. Aproximadamente en un 30-40 % de los pacientes se observa hepatoesplenomegalia (99).

La diatesis hemorrágica del síndrome urémico hemolítico, puede ser muy variada, aunque generalmente las hemorragias se localizan en piel en forma de petequias y equimosis, siendo asimismo relativamente frecuentes las hemorragias del aparato digestivo con melenas y hematemesis (86, 89). La cifra de plaquetas está disminuida en la mayoría de los casos. El 100 % de los pacientes de Katz y colab. (164) presentan plaquetas por debajo de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$, mientras que en la casuística de Gianantonio y colab. (86) muestran trombopenia el 86 % de los pacientes.

Estudios isotópicos con Cr51 han demostrado un acortamiento moderado de la vida media plaquetaria, con atrapamiento en el bazo de las plaquetas lesionadas previamente en el riñón (88). Tanto en el síndrome urémico hemolítico como en la PTT se han constatado acúmulos de microagregados plaquetarios circulantes y en la pared del endotelio capilar. El turnover de fibrinógeno no ha demostrado consumo de fibrinógeno a nivel renal (255).

Dentro de las manifestaciones renales, prácticamente todos los pacientes presentan oliguria y un 30 % de ellos anuria, que constituye, en caso de prolongarse, uno de los signos de peor pronóstico. Los datos de laboratorio ponen de manifiesto la grave afec-

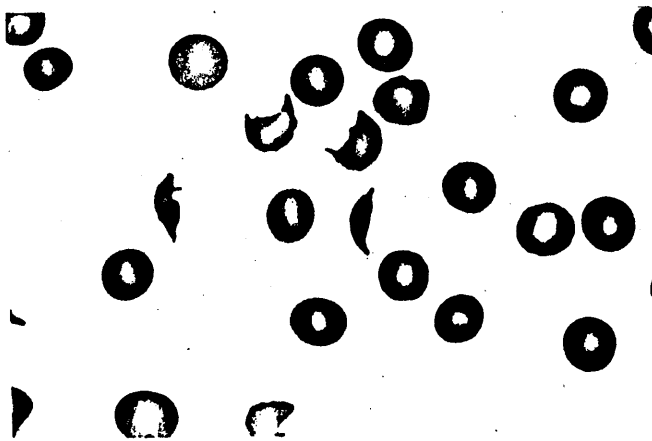


Fig. nº 31

Paciente nº 3 con SUH. Hematíes triangulares,
células en casco y células burr.



Fig. nº 32

Paciente nº 9 con carcinomatosis generalizada.
Numerosas células en casco.

tación renal; así existe una constante proteinuria y hematuria, junto con la presencia en el sedimento de cilindros hialinos, granulosos y leucocitarios. En un 50 % de los pacientes sobreviene hipertensión (256) y en el suero, puede encontrarse hiperpotasemia, que puede amenazar la vida del paciente (125) hiperfosforemia, hiponatremia y acidosis metabólica.

Algunos autores señalan asimismo la presencia de afectación neurológica, con irritabilidad, temblor, astenia, estupor, convulsiones, e incluso, coma (64, 127, 257). Esta sintomatología ha sido atribuida a los disturbios metabólicos encontrados en estos pacientes tales como hipertensión, sobrecarga de líquidos, hiponatremia, trastornos del equilibrio ácido base e hipocalcemia. Recientemente con la ayuda de la tomografía axial computerizada se ha puesto de manifiesto, en 2 pacientes con SUH, la existencia de áreas locales de infarto cortical, lo que sugiere, una afectación cerebral primaria por microangiopatía cerebral (258). Sin embargo, aunque pueden objetivarse graves manifestaciones neurológicas, en general, la microangiopatía cerebral es acompañante mas habitual de la PTT, que del síndrome urémico hemolítico.

La sintomatología y datos de laboratorio de nuestros pacientes, se reflejan en la tabla nº 7. Todos ellos presentan sintomatología hemorrágica, siendo los hallazgos mas frecuentes epistaxis, petequias, melenas y metrorragias. La ictericia se objetiva en 3 de ellos, aunque también en el paciente nº 2, existe el antecedente de ictericia dias antes de su ingreso.

La oliguria o incluso anuria total, se observa en tres de los cuatro pacientes. En el paciente nº 1, no se objetiva ni al diagnóstico ni a lo largo de su estancia en el hospital, disminución de la diu-

resis. A menudo es difícil de precisar este dato en la anamnesis de los niños.

Hipertensión arterial aparece en 3 de ellos, siendo mas notoria en la paciente n° 4.

En las personas adultas, en las que el síndrome se correlaciona con la ingesta de anticonceptivos orales, es frecuente el hallazgo de hipertensión ya desde el inicio de la enfermedad. Estos casos son muy similares a los de microangiopatía hemolítica secundarios a hipertensión arterial maligna, lo que hace suponer a algunos autores, que el SUH asociado a anticonceptivos orales, es consecuencia de la hipertensión (59, 99).

Recientemente se ha encontrado en los enfermos con SUH déficit de una substancia plasmática que induciría la síntesis de prostaglandinas (PGI_2). Las prostaglandinas actúan inhibiendo la agregación de las plaquetas, por lo que su déficit condiciona microagregados de las mismas en la circulación. En modelos experimentales se ha visto que la PGI_2 es un potente vasodilatador y reduce la presión sanguínea, por lo cual, su déficit puede jugar algún papel en la patogénesis de la hipertensión arterial del síndrome urémico hemolítico (231). En una paciente hipertensa con SUH, tratada con PGI_2 , la respuesta terapéutica fué excelente con normalización de las plaquetas y caída de la tensión arterial (259).

La aparición de SUH en mujeres tras la ingesta de anticonceptivos orales, puede oscilar dentro de un amplio periodo de tiempo que va, del año a los 10 años (204).

La anemia de nuestros enfermos es severa, con cifras de hemoglobina comprendidas entre 8.3 y 6.8 gr/100 ml. Todos muestran una cifra elevada de reticulocitos (8 - 30.8 %). La morfología eritrocitaria es muy llamativa con numerosos fragmentos de hematies, hematies espiculados, células burr y en menor número esferocitos. La anemia es de tipo hemolítico como se pone de manifiesto además de por la cifra elevada de reticulocitos, por el aumento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta, y por el incremento de hemoglobina libre en plasma y en orina y, en el caso n° 1 (único que pudo realizarse) por el descenso de haptoglobina.

Los cuatro pacientes cursan con proteinuria que oscila de 1.7 a 2.6 gr/l, hematuria y elevación de urea y creatinina séricas.

En el estudio de coagulación, todos muestran moderada trombopenia (tabla n° 8) con cifra de plaquetas superior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$, e incluso, en uno de $105 \times 10^3/\text{mm}^3$. En el paciente n° 3 se observa alteración de varios parámetros de coagulación con alargamiento del tiempo de cefalina-Kaolin (70 sg), disminución del tiempo de protrombina (37 %), disminución del factor V (43 %), alargamiento del tiempo de trombina (41 sg), que no corrige con plasma normal y PDF de 40 µg/ml. El fibrinógeno se encuentra en el límite bajo de la normalidad. Todos estos hallazgos, con alargamiento del tiempo de cefalina-Kaolin, descenso del factor V, presencia de antitrombina e incremento de PDF, hablan en favor de un consumo factorial como consecuencia de CID. En la paciente n° 4 se observa un descenso de fibrinógeno, con alargamiento discreto del T. de cefalina-Kaolin, sin embargo, la protrombina y el factor V son normales. No se realizan PDF. En los 3 pacientes restantes, los PDF se encuentran elevados (Normal $< 8 \mu\text{g/ml}$).

A pesar de los estudios realizados hasta la actualidad, la patogénesis del SUH es una incógnita persistente. Existen evidencias suficientes para atribuir a la coagulación intravascular diseminada un puesto clave en el SUH. No obstante, quedan numerosas dudas acerca del exacto papel de CID en el desencadenamiento de la enfermedad.

A lo largo de estas páginas, ya hemos visto por una parte, la similitud del SUH con la reacción de Schwartzman generalizada y por otra, el hallazgo ya apuntado y reiterado por numerosos autores y por nosotros mismos, de extensos trombos de fibrina intrarrenales en el SUH. Estos datos, junto con el aumento de PDF, evocan a el síndrome de CID como responsable de la enfermedad. Pero naturalmente, si el SUH representa el equivalente humano del fenómeno de Schwartzman experimental en animales, debería de existir sistemáticamente en estos pacientes un descenso de plaquetas, fibrinógeno, factores II, V y VIII que hablasen de un déficit factorial por coagulopatía de consumo. Sin embargo, la mayoría de los estudios seriados de coagulación realizados, no han sido capaces de evidenciar un consumo claro de factores (161, 164, 260), aunque si es cierto, el dato homogéneamente constatado de una elevación de PDF, como en nuestros casos, en los pacientes con SUH (248, 249).

El comportamiento del riñón como órgano diana en el SUH, ha hecho suponer a varios autores (28, 29, 88, 261) que el insulto a nivel renal produciría CID localizada en este órgano, con depósito de fibrina y obstrucción de las luces capilares, con posterior lesión del endotelio y hemolisis.

Para aquellos que admiten la coagulación intravascular diseminada como mecanismo desencadenante del SUH (26, 158, 262), la acción de determinados agentes bacterianos o víricos, el choque antígeno-anticuerpo o la endotoxina, activarían al factor XII o las plaquetas, induciendo la coagulación de la sangre con depósito de plaquetas y fibrina intravascular y posterior lesión del endotelio (Fig. n° 33)

Nuestros datos experimentales tras la infusión de trombina con producción de trombos de fibrina en las arteriolas y capilares glomerulares y microangiopatía hemolítica, avalan consistentemente dicha hipótesis.

Para otros autores, lo primero sería la lesión del endotelio capilar renal (99, 156), mientras que la CID desempeñaría un papel muy secundario en la producción de microangiopatía trombótica. Varios agentes etiológicos tales como virus, bacterias, endotoxina o inmunocomplejos circulantes lesionarían local y directamente el endotelio renal y, a partir de este momento, la destrucción de hematíes con suelta de hemoglobina o adenosindifosfato, la agregación de las plaquetas o la activación del factor XII con depósito de fibrina (Figura n° 34) producirían aislada o conjuntamente el descarrilamiento de la coagulación. El mecanismo patogénico del SUH, puede ser un fenómeno inmunológico, en el que el riñón actúa como órgano diana y las anormalidades hematólogicas y el depósito de fibrina son un fenómeno secundario. Klein y colaboradores (139), encuentran antígeno de Thomsen-Friedenreich en los eritrocitos y en el glomérulo en dos niños con SUH y sepsis neumocócica. La naturaleza inmunológica de la enfermedad se apoya al encontrar depósito de inmunoglobulinas y complemento en las arteriolas renales (156, 167, 168, 170, 244, 263), con hipocomplementemia sérica, C3₃

MECANISMO DE LA COAGULACION COMO DESENCADENANTE DEL SUH Y PTT

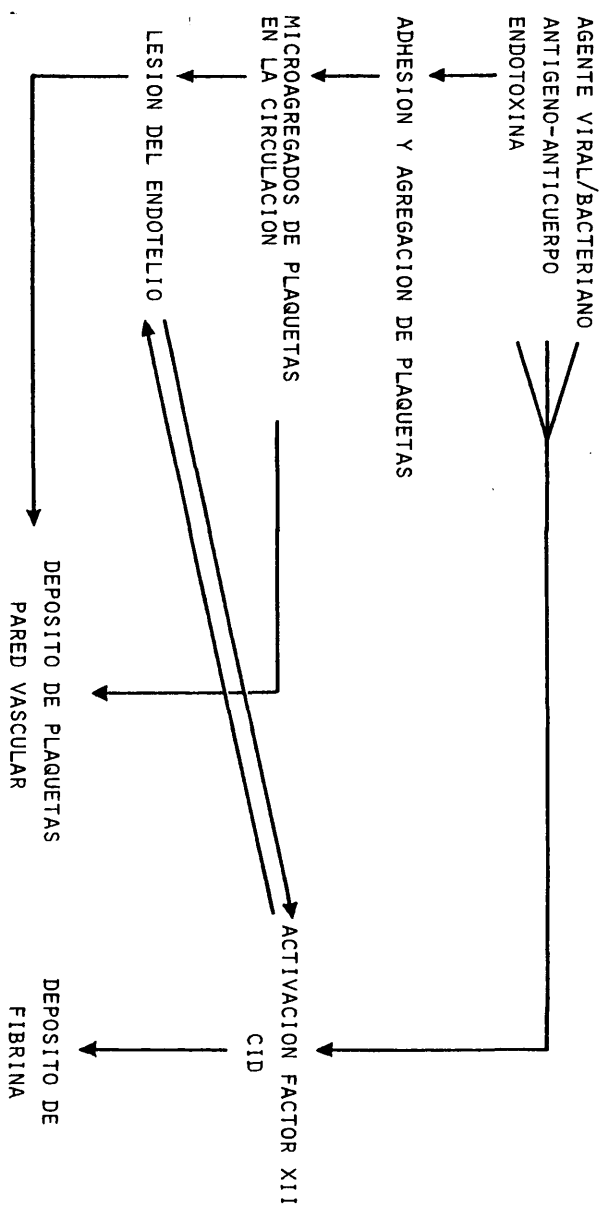
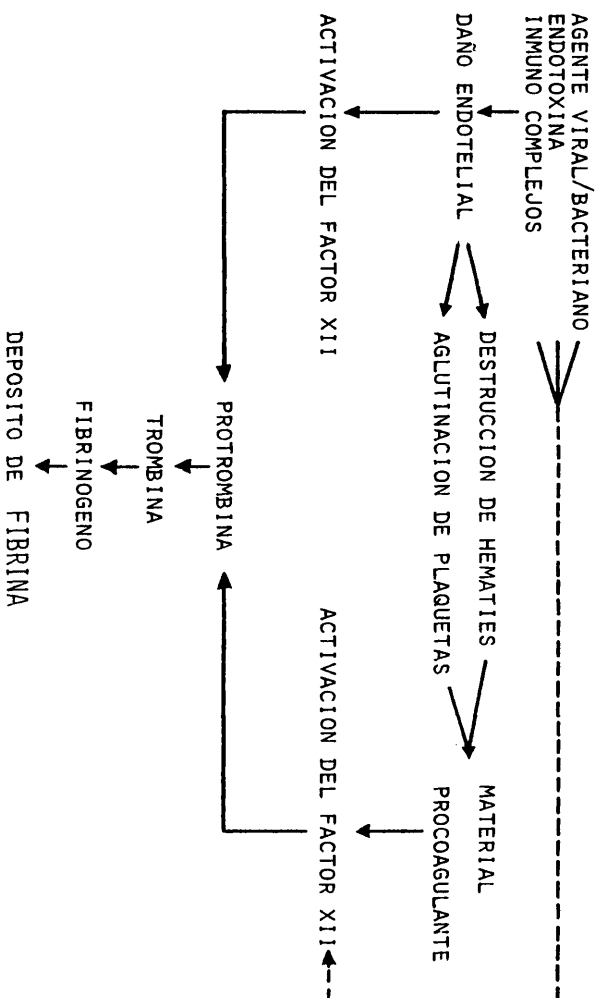


Fig. nº 33

PAPEL SECUNDARIO DE LA COAGULACION EN EL SUH Y PTT



bajo (165, 249) y generalmente C_4 normal, lo cuál sugiere la activación de la vía alterna del complemento (168). Esta activación de la vía alterna puede ser la consecuencia de la acción del virus o bacterias, aunque no puede descartarse la acción proteolítica de determinadas enzimas durante CID (249). Sin embargo, estos hechos no han sido confirmados por otros autores que no han encontrado inmunocomplejos circulantes o endotoxina (163, 249) con lo cual, aunque en la actualidad se piensa insistentemente que tanto el SUH como la PTT son desencadenados por factores inmunológicos, existen datos contradictorios sobre el tema.

La aplicación con fines terapéuticos de infusión de plasma fresco, como luego analizaremos, ha supuesto la curación en determinado n° de pacientes, lo que ha hecho plantear la hipótesis de la falta de un factor plasmático que estimularía la síntesis de prostaglandinas (PGI_2) y efectivamente también en estos pacientes se ha encontrado déficit de PGI_2 y revisión de la enfermedad tras su administración (259).

Otros hallazgos de laboratorio en estos pacientes con SUH son la leucocitosis con desviación izquierda, y la hiperplasia de la médula ósea, con aumento de megacariocitos, que muestran todos los estadios de maduración, lo que habla en favor de un consumo periférico de plaquetas. En tres de nuestros pacientes se observa leucocitosis y en los dos en que se realizó la médula, hiperplasia megacariocítica. Merece la pena comentar mas extensamente el caso de la paciente n° 4, que al décimo día de su ingreso sufre una caída brusca de los reticulocitos (0 %) con severa eritrobastopenia de la médula ósea (1 %). Sólomente se observan proeritroblastos gigantes de 20-30 u. En este momento, la

urea es de 97 mg/100 ml (a su ingreso era de 450 mg/100 ml) y la enferma se encuentra en control de diálisis peritoneal. Durante los 8 días siguientes el recuento de reticulocitos se mantiene en cero, comenzando a partir del día 18 de su ingreso a remontar paulatinamente.

Esta crisis de eritroblastopenia aguda se puede interpretar en primer lugar por un fallo renal agudo con disminución severa de la eritrogenina renal. Cabe señalar que, precisamente cuando aparece la reticulocitopenia, la urea no es tan elevada como a su ingreso. No obstante, en la insuficiencia renal aguda, es un hecho conocido la presentación, en ocasiones, de aplasia severa de la serie roja (eritroblastopenia) con profunda reticulocitopenia de la sangre periférica (264). En segundo lugar, en determinadas anemias hemolíticas, tales como esferocitosis hereditaria o anemia de células falciformes, son relativamente frecuentes las crisis de anemia aplásica. Estas crisis suelen ser de breve duración y de recuperación espontánea, como en nuestra paciente. Generalmente se desencadenan tras determinadas infecciones virales o bacterianas y su patogénesis no está nada clara. En algunos casos se ha observado eritrofagocitosis y se sugiere que pudiera existir algún mecanismo inmunológico desencadenando por el agente viral que afectaría a los eritrocitos con posterior fagocitosis de los mismos, por las células del SRE. En otros casos se ha pensado en un déficit de Ac. fólico, por el excesivo consumo del mismo en estas anemias hemolíticas.

El complemento sérico, C_3' , en el único caso determinado, se encuentra muy por debajo de las cifras normales. Ya hemos comentado como se señala reiteradamente en la literatura, la existencia de hipocomplementemia en los pacientes con SUH y PTT.

La biopsia renal en los tres casos efectuados, muestra la típica morfología de microangiopatía trombótica, afectando a los capilares y arteriolas glomerulares. En el caso nº 1, se observan depósitos de antifibrinógeno en los capilares glomerulares, ocupados por trombos (Fig. nº 3).

Desde el punto de vista pronóstico se recoge en la literatura, que los tres factores que pueden influenciar el curso clínico de la enfermedad son la oliguria o anuria , la hipertensión o la severidad de afectación del sistema nervioso central (87, 156, 243, 251, 257). Otros factores de mal pronóstico serían la falta de manifestaciones gastrointestinales al inicio o la edad (251). Otros opinan que solamente la duración de los síntomas desde el comienzo hasta el momento de iniciar la diálisis intervienen en el pronóstico (249). No obstante, existen numerosos casos de anuria prolongada con remisión total (127, 248, 265).

La hipertensión arterial al comienzo de la enfermedad generalmente se debe a una sobrecarga de líquidos, con lo cual suele corregirse rápidamente con el buen manejo electrolítico de los pacientes. Sin embargo, la hipertensión arterial tardía, sí que representa un signo de mal pronóstico (127).

La mortalidad en los casos infantiles ha descendido hasta ser en la actualidad de un 5 % (89, 124, 251) en parte debido a la rápida instauración de la diálisis peritoneal y en parte, al mejor manejo de la insuficiencia renal. Un porcentaje no despreciable, evoluciona hacia la curación, pero en otros, como en nuestros casos nº 1 y 2, permanece una insuficiencia renal crónica de intensidad variable, que requiere diálisis repetidas.

Las secuelas neurológicas de los pacientes con SUH son escasas debido a que aquellos que presentan grave sintomatología neurológica, suelen fallecer precozmente. En nuestra casuística, en la paciente n° 2, con manifestaciones neurológicas, la muerte se produjo a las 48 horas de su ingreso, si bien la causa de muerte fué hemorragia gastrointestinal. Así como las hemorragias severas no suelen ser causa de mortalidad, sí pueden verse complicaciones graves y muertes precoces por perforación y necrosis masiva del intestino , (179, 266). En los adultos, el pronóstico suele ser mucho mas sombrío aunque existen numerosos casos con recuperación total. Entre las secuelas del síndrome, se observa encefalopatía hipertensiva, manifestaciones residuales neurológicas e insuficiencia renal (102, 113, 116, 189). Sin embargo, a pesar de la mala evolución clínica del SUH del adulto, Ponticelli y colab. (248), de 11 pacientes adultos con anuria prolongada, consiguen una recuperación con mejoría de la función renal en 10 de ellos.

En nuestra paciente adulta, caso n° 4, en la cual inciden varios factores de mal pronóstico, como edad, afectación neurológica con coma, oliguria de días y anuria de 24 horas, se produce la remisión completa de la enfermedad, con parámetros hematológicos y de la función renal completamente normales. Conviene en este momento también reseñar que se han publicado casos de remisiones completas espontáneas, aunque generalmente estas se observan con mayor frecuencia en niños que en adultos (231, 249).

La evolución de los otros 3 pacientes es de una muerte a las 48 horas de su ingreso, y los dos restantes hacia una insuficiencia renal crónica que necesita el tratamiento con diálisis periódicas. Se da la

circunstancia de que en el caso nº 1, no se constata oliguria ni anuria en ningún momento a lo largo de su evolución.

Las medidas terapéuticas de estos pacientes las analizaremos posteriormente junto con las medidas terapéuticas de los pacientes con PTT. Finalmente, hemos incluido en este apartado un 5º enfermo con el diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica, ya que en el momento actual, el SUH y la PTT, no pueden ser consideradas como dos entidades diferentes sino como modos distintos de presentación y diseminación de una misma enfermedad (231).

La PTT se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, manifestaciones neurológicas, fiebre y, en numerosas ocasiones, afectación renal. De este compendio de alteraciones la que mas comúnmente se observan son la microangiopatía hemolítica, que es un dato obligado para establecer el diagnóstico, la trombopenia y las manifestaciones neurológicas. Le siguen en frecuencia la afectación renal que se pone de manifiesto, según una reciente estadística de Ridolfi y Bell (226) en un 76 % de los pacientes, y finalmente, la fiebre que incide en un 59 % de los mismos.

La PTT es una enfermedad rara, de la que se han descrito poco mas de 400 casos (200). La incidencia de PTT en España es escasa como se denota en el número discreto de trabajos reflejados en la literatura (267, 268, 269, 270).

Al contrario que el SUH que, es mas frecuente en niños, la PTT es mas frecuente en adultos, afectando mas a mujeres en la tercera década de la vida, como nuestra paciente.

Numerosos factores, igual que sucedía en el SUH, se han insinuado como desencadenantes de la PTT. Así agentes bacterianos tales como meningococo (202), micoplasma (203), *Bacterioides fragilis* (271) *Rickettsias* (143), o virales como virus influenza (239), virus coxsackie B (272), etc, tras la sensibilización con determinadas vacunas, tales como vacuna triple y tifoidea, vacuna influenza (204). Otras veces la PTT parece que guarda relación con la ingesta de sulfamidas, penicilina, neomicina, ampicilina, penicilamina (7, 28, 201), o en mujeres tomando anticonceptivos orales (200, 216, 273). También se ha descrito su relación con ciertos agentes tóxicos como monóxido de carbono o mordedura de serpiente (274, 275).

La PTT se asocia con frecuencia con enfermedades de carácter inmune que cursan con vasculitis aguda, véase lupus eritematoso discoide y diseminado, panarteritis nudosa (205), etc. Las relaciones entre LED y PTT son tan estrechas que aproximadamente un 10 % de los pacientes con PTT presentan fenómeno LE + y son también frecuentes los casos de LED que tardíamente en el curso de la enfermedad, desarrollan una PTT (228).

También en la púrpura trombopénica idiopática existen casos de presentación familiar, lo que sugiere que factores genéticos (215, 216, 217, 218) o ambientales (97, 219), pueden desempeñar algún papel en la etiología del síndrome. Son relativamente frecuentes los casos en los que un miembro de la familiar padece PTT y otro SUH (97, 218, 253), lo que nuevamente prueba las íntimas relaciones existentes entre ambos. Igual que sucede con la etiología de la enfermedad, su patogenia sigue siendo desconocida en el momento actual. Como señalábamos en

la página 202 al comentar la etiopatogenia del SUH, en un principio se pensó en la CID como desencadenante del síndrome (196), pero el hecho de no encontrar claro consumo factorial ha hecho suponer, que la CID es un fenómeno secundario y que probablemente está mas en relación con la hemolisis y suelta de material procoagulante procedente de la lisis de hematies (220). Por otra parte, en 4 pacientes con PTT, Harker y Slichter (255) demuestran un acortamiento de la vida media plaquetaria, mientras que la vida media del fibrinógeno es normal. No parece existir duda de que en estos pacientes se produce un consumo de plaquetas, con microagregados de las mismas en la circulación (272), afirmación que se confirma con la demostración al microscopio ordinario y con el microscopio electrónico de agregados de plaquetas en pacientes con PTT (222).

Se postula en la actualidad que, básicamente, la microangiopatía trombótica se produce por dos mecanismos. El primero explicaría las lesiones anatómicas de la PTT por una activación primaria de las plaquetas, inducida por la acción de determinadas bacterias, virus, endotoxina circulante o inmunocomplejos, que actuando directamente sobre las plaquetas circulantes, motivarían su agregación y la producción de microtrombos. La salida de sustancias vasoactivas de estas plaquetas, producirían posteriormente la lesión del endotelio (210, 220, 222, 228). (Fig. nº 33). La lesión del órgano se puede producir con estos trombos plaquetarios, incluso con mínima formación de fibrina (222).

Esta hipótesis se ha visto realizada por el hallazgo en estos enfermos, como comentaremos mas ampliamente al hablar de las bases fisiopatológicas del tratamiento, de un factor plasmático que induciría la

síntesis de PGI_2 , y cuya ausencia ocasiona microagregados plaquetarios (231, 233, 234). La disminución de PGI_2 puede favorecer la formación de trombos en la microcirculación (233).

La segunda opción sería la producción de PTT, mediante un mecanismo inmunológico, con lesión primaria del endotelio (206, 207, 212, 220, 226, 276). Los inmunocomplejos o endotoxina circulantes fijándose sobre el endotelio vascular, lesionarían a este con posterior depósito de plaquetas y fibrina (209) fundamentalmente de las primeras que serían las que provocarían el síndrome (227).

Una serie de hechos parecen confirmar este mecanismo de producción como son: a) su asociación con enfermedades de reconocida causa inmune (205, 210, 227, 276). b) La hipocomplementemia sérica (C'3) encontrada durante la fase aguda de la enfermedad (165). c) Depósito de inmunoglobulinas y complemento en los vasos renales u otros órganos afectados (207, 212, 276, 277). d) Inmunoglobulinas IgG ligadas a plaquetas, como las que se observan en pacientes trombopénicos con LED, mononucleosis infecciosa o vasculitis inmune (210, 278). e) Inmunocomplejos o endotoxina circulantes (207, 209, 227), y f) La respuesta obtenida en algunos pacientes con plasmáféresis, lo que hace suponer que con el recambio de plasma, se eliminan sustancias tóxicas o inmunocomplejos circulantes en el plasma de estos pacientes (208, 279). No obstante, toda esta serie de evidencias, muchos autores no han sido capaces de detectar inmunocomplejos o endotoxinas circulantes, depósito de inmunoglobulinas o complemento en el riñón o hipocomplementemia circulante (213, 223, 280, 281).

Por otra parte, los inmunocomplejos pueden producir lesión del endotelio mediante dos mecanismos: 1) Lesión directa del endotelio,

2) Actuando a nivel de las plaquetas con posterior agregación y suelta de sustancias vasoactivas (210).

En conclusión, podemos afirmar que no existe duda sobre la lesión del endotelio y depósito de plaquetas y fibrina en la PTT, y que ambas teorías pueden aceptarse y, el hecho de admitir una, no excluye la otra, ya que ambas pueden estar imbricadas (210).

Como se deduce de todo lo que hasta aquí hemos comentado, existe un alto grado de conexión entre el SUH y PTT. En general, como hemos visto en el capítulo D de revisión bibliográfica, pág. 24, en el SUH, la afectación se localiza en el riñón mientras que la PTT es una enfermedad multisistémica en la que cualquier órgano puede verse afectado, si bien este criterio de diseminación de la enfermedad, no vale para establecer el diagnóstico de PTT. En general, los órganos más afectados son: cerebro, páncreas, corazón (282), riñón, pulmón (221), bazo y mucosa de la boca. La biopsia gingival puede ser una técnica útil para confirmar el diagnóstico de PTT, aunque no con resultados positivos en todos los pacientes (283). También pueden afectarse los ganglios linfáticos (284) y otros tejidos del organismo. En el corazón pueden originarse microtrombos produciendo síntomas de insuficiencia miocárdica (285).

El caso nº 5 corresponde a una mujer de 35 años en la que se establece el diagnóstico de PTT. Aunque presenta el antecedente tres meses antes de su ingreso, de un cuadro que puede interpretarse como infección urinaria, comienza bruscamente con fiebre, sintomatología neurológica, tos y disnea progresiva. No existe una etiología clara desencadenante de la enfermedad y la paciente no toma anticonceptivos

orales. En ella inciden todas las características que definen a la PTT, es decir, fiebre, manifestaciones neurológicas severas con convulsiones generalizadas y coma profundo, trombopenia con marcada sintomatología hemorrágica, microangiopatía hemolítica con numerosas células burr y, finalmente, afectación renal con urea y creatinina elevadas, proteinuria e intensa hematuria.

La hemolisis se pone de manifiesto por una reticulocitosis evidente con hemoglobina libre en plasma y una discreta elevación de la bilirrubina indirecta, junto con las alteraciones morfológicas típicas de la microangiopatía hemolítica.

En nuestro caso se confirma el hallazgo de una hipocomplementemia sérica con cifra de complemento (C'3) de 40 mg/100 ml. La tendencia hemorrágica de nuestra enferma es marcada como lo demuestra el hecho de las múltiples lesiones petequiales y equimosis que presenta incluso en la mucosa de la boca, y que posteriormente se evidencian en la necropsia con hemorragias en piel, mucosas, a nivel de miocardio, ambos riñones y cerebro.

Así como en el SUH la tendencia hemorrágica es mínima en la PTT suele ser acusada, lo que puede en ocasiones ayudar en el diagnóstico diferencial de ambos síndromes (106).

En el estudio de coagulación existe junto con una trombopenia evidente, una disminución moderada de factor V y un alargamiento del tiempo de Trombina con fibrinógeno discretamente disminuido. Los productos de degradación de la fibrina son positivos (76 µg/ml). Estos parámetros alterados pueden reflejar un estado de CID, a pesar de no exis-

tir alargamiento del T. de Cefalina Kaolin. En los pacientes con PTT, los hallazgos de coagulación son poco expresivos. De los 12 pacientes estudiados por Jaffe y colaboradores (220), seis son completamente normales, tres presentan mínimas anormalidades y, en tres de ellos, se observan alteraciones de la coagulación que pueden ser compatibles con CID, como en nuestra enferma. En estos tres últimos, se evidencia clara hemoglobinemia y hemoglobinuria, que ponen en relación directa con el fenómeno de CID. También en nuestra paciente se detecta moderada hemoglobinemia.

A pesar del tratamiento instaurado, la enferma fallece aproximadamente a las 68 horas de su ingreso en el hospital. En la necropsia se confirma el diagnóstico de PTT, por los múltiples trombos hialinos diseminados en hígado, riñón, miocardio, páncreas, bazo y cerebro, con proliferación endotelial de las arteriolas y depósitos subendoteliales con formación de microaneurismas (Figs. 6 y 7)

A continuación comentamos el tratamiento junto con el resto de pacientes de este grupo A.

TRATAMIENTO DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO Y PURPURA TROMBOTICA
TROMBOCITOPENICA.

Parece indudable por todo lo hasta aquí expuesto que, en la etiopatogenia del SUH y PTT intervienen una serie de circunstancias y, esto hace que al no conocer la naturaleza exacta de la enfermedad, no exista hasta la actualidad una forma específica de terapia (156). No hay evidencia de que ninguno de los fármacos o procedimientos quirúrgicos empleados hasta ahora -tales como heparina, fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios, corticoides, antimetabolitos, exanguino transfusión, infusión de plasma, esplenectomía, nefrectomía, etc.- sean de riguroso valor y en ocasiones, incluso pueden tener un efecto perjudicial para el enfermo.

En el síndrome urémico hemolítico existen autores que aconsejan tratamientos conservadores basados en medidas precoces en relación con el manejo de la insuficiencia renal aguda (89, 99, 104, 156, 286).

Si como parece en la actualidad, el SUH y púrpura trombótica trombocitopénica son manifestaciones clínicas de una enfermedad primaria o secundariamente endotelial, las medidas terapéuticas deberán ir encaminadas: (179)

- 1).- A prevenir por una parte el daño endotelial
- 2).- A limitar la respuesta hemostática, ya sea inicial o secundaria.
- 3).- Medidas de soporte necesarias para que el enfermo se recupere del insulto producido.

De este modo, si se admite que la lesión desencadenante es un fenómeno inmunológico, no es de extrañar el empleo de corticoides, inmunosupresores o incluso exanguino transfusión, con el objeto de eliminar los anticuerpos o inmunocomplejos circulantes (236) y así, prevenir el daño endotelial.

Con el objeto de evitar la oclusión de arteriolas y capilares con trombos de plaquetas intraluminares y depósito de fibrina intramural, se han ensayado drogas anticoagulantes, unas veces tratando de impedir la formación de microtrombos -heparina y antiagregantes plaquetarios- y otras, con la pretensión de lisar los trombos así formados -agentes trombolíticos-.

Si se admite, como han reseñado varios autores (231, 233) la deficiencia de un factor o factores que debían de encontrarse en el plasma y cuya ausencia desencadena la agregación plaquetaria, comprenderíamos los éxitos referidos en la literatura tras la infusión de plasma fresco (234, 235, 287) e incluso dado que este factor estimularía la síntesis de prostaciclina (PGI_2) sustancia básica que impide la agregación plaquetaria, no es nada extraño que se hayan introducido las prostaciclinas en la terapia tanto del SUII como PTT (288, 289, 290).

De una forma un tanto empírica, una de las terapéuticas aconsejadas ha sido la esplenectomía, Kadri y colab. (291) encuentran fagocitosis intraesplénica, sugiriendo que la hiperesplenía con lesión de las plaquetas en el lecho esplénico, podía intervenir de algún modo en la fisiopatología de la PTT. Aunque no se conoce con exactitud el papel que juega el bazo en la PTT, sí parece que al menos en un 20 % de los casos, existe esplenomegalia (225) y que se obtienen buenos resultados con la esplenectomía (203, 225, 292).

La nefrectomía bilateral ha solucionado definitivamente la microangiopatía trombótica en un determinado número de pacientes con el síndrome urémico hemolítico (92, 98, 247, 293). El riñón se convierte en el órgano diana del SUH (164) y no es de extrañar que al suprimir el órgano se ponga fin incontrovertiblemente al proceso (101).

Todos los comentarios anteriormente expuestos, en parte demostrados y en parte supuestos, nos sirven para poder comprender los posibles caminos terapéuticos del SUH y púrpura trombótica trombocitopénica.

A).- Tratamiento del síndrome urémico hemolítico.

La mortalidad del síndrome urémico hemolítico ha descendido bruscamente desde un 50 %, en los comienzos de la enfermedad, a ser de un 4,5 - 6 % en la actualidad (99) y ello es debido en parte a un mejor manejo de estos enfermos en la fase de insuficiencia renal aguda. La mortalidad era debida generalmente a un incorrecto control de los disturbios básicos como hipokalemia, fallo cardíaco, anemia, etc. (86).

La conducta terapéutica se basa sobre todo en la rápida puesta en marcha de las medidas sintomáticas encaminadas a luchar contra la insuficiencia renal aguda.

Los niños, en los que la anuria dura menos de 24 horas, sólo precisan un control minucioso de líquidos y electrolitos, urea, creatinina, albúmina y sedimento de orina, control de la tensión arterial y corrección de la acidosis. Para el tratamiento de la anemia debe de

emplearse terapéutica sustitutiva mejor con concentrado de hematíes (125). El enfermo debe ser sometido a rigurosos controles valorando minuciosamente las entradas y salidas de líquidos y el balance electrolítico. El paciente mas severamente afectado puede necesitar la diálisis peritoneal, cuando no responda a los diuréticos, aumente rápidamente la urea en sangre, lleve en anuria mas de 24 horas o presente un brusco desbalance electrolítico.

Entre todo el arsenal de medicamentos y medidas terapéuticas que se han utilizado en el SUH, parece que el correcto manejo electrolítico y la diálisis son las medidas terapéuticas mas eficaces y gracias a las cuales el pronóstico de la enfermedad es en la actualidad menos sombrío (93, 99, 104, 156, 286, 294, 295).

En niños es aconsejable la diálisis peritoneal (99, 286, 294) y reservar para el adulto la hemodiálisis (99, 296, 297).

Otra medida terapéutica de gran utilidad es el control de la hipertensión mediante drogas antihipertensivas (156, 298).

Dado el papel activo que se atribuyó a la coagulación intravascular diseminada en el SUH, es por lo que desde hace muchas décadas se viene empleando la heparina como anticoagulante. Posiblemente, la primera publicación en la que se administró heparina, se remonta al año 1964 (299, 300), aunque ya previamente había sido el recurso terapéutico de la PTT. En los años sucesivos, la heparina es la terapia de elección que recomiendan numerosos autores (79, 81, 92, 98, 109, 162, 176, 261, 301, 302, 303, 304), aunque otros no encuentran diferencias significativas con el empleo de heparina (159, 243, 305, 306, 306 bis).

El aspecto mas preocupante -dado el papel que juega el riñón como órgano diana-, es cómo prevenir el daño renal. Algunos autores preconizan que el empleo de heparina debe ser muy precoz e intenso para frenar el depósito de fibrina en los capilares glomerulares (88, 302, 261, 248) y muchas veces el fracaso está en relación con la lentitud en el inicio del tratamiento o por ser poco rigurosos con la terapéutica heparínica (307).

Sin embargo, puesto que no es raro el número de remisiones espontáneas (106, 261, 308) y, por otra parte, no es infrecuente la utilización habitual de otros fármacos junto con la heparina, no está claramente definido si el empleo de heparina mejora el pronóstico del síndrome urémico hemolítico. Lamentablemente no se han efectuado aún estudios controlados.

Se ha ensayado otras medidas terapéuticas anticoagulantes, con el objeto de lisis los microtrombos ya formados. De estas drogas trombolíticas se han utilizado Streptoquinasa y Uroquinasa (250, 305, 309, 310, 311, 312, 313) con resultados relativamente favorables, si bien el número de enfermos tratados no es lo suficientemente amplio como para poder sacar conclusiones definitivas. Monnens y colab. (161) analizan los resultados de 25 niños con SUH a los que tratan con Streptoquinasa. De los 25 sobrevivieron 22, dos de ellos presentan severas complicaciones durante la infusión de Streptoquinasa. Otros autores comentan, asimismo, el excesivo riesgo hemorrágico (312) sin que los beneficios reportados sean realmente valorables.

En el síndrome urémico hemolítico, también se han utilizado antiagregantes plaquetarios, basándose en la hipótesis de que podían impedir los microagregados de plaquetas y el insulto endotelial (308).

Aunque existen gran número de antiagregantes plaquetarios , los mas comúnmente empleados en el SUH han sido la aspirina , dipiridamol y el dextrano 70 (308, 312, 314, 315), sin resultados aparentemente convincentes. Se piensa que el dipiridamol , ejerce una actividad anti-trombótica potenciando el efecto inhibidor fisiológico de la PGI_2 a nivel plaquetar.

Remuzzi y colab. (231) y Upshaw (136) encuentran deficiencia de un factor plasmático en los enfermos con microangiopatía hemolítica, que regularía la síntesis de PGI_2 , por lo que algunos piensan (231) que un posible recurso terapéutico sería la infusión de plasma junto con dipiridamol, con el objeto de prevenir el consumo de plaquetas en la microcirculación.

El empleo de corticoides o inmunosupresores (51, 52, 53, 95, 141) no parece haber aportado ningún beneficio para el enfermo.

Recientemente Brandt y colab. (317, 318) comunican el éxito obtenido en una paciente con SUH postparto con el uso de antitrombina III. En el embarazo, parto y durante el tratamiento con estrógenos se ha consignado un descenso de antitrombina III, que predispone el desarrollo de tromboembolias (319). Por otra parte, es posible que durante el parto, la tromboplastina escape a la circulación, de ahí la importancia que todos estos factores pueden representar en el síndrome urémico hemolítico postparto (317). En esta paciente de Brandt y colab. horas después del parto se desarrolló un cuadro de microangiopatía hemolítica, con hematuria y niveles plasmáticos bajos de antitrombina III. La infusión de antitrombina III concentrada curó la anemia hemolítica y normalizó la función renal en unos días (317).

Las medidas quirúrgicas de uso relativamente mas común han sido la nefrectomía bilateral y el trasplante renal. No hay duda que el riñón es el órgano mas afectado en el síndrome urémico hemolítico. Es probable que la persistencia de la patología vascular puede perpetuar la microangiopatía hemolítica e hipertensión severa. Aunque existen escasos ejemplos de nefrectomía en la literatura (92, 98, 293) no hay duda que en todos los casos la exéresis quirúrgica ha resuelto el problema de microangiopatía hemolítica y trombopenia. No puede decirse lo mismo del trasplante renal, ya que en varios de ellos se ha observado una reactivación de la anemia hemolítica microangiopática. No debemos olvidar que una de las causas de síndrome urémico hemolítico es el rechazo agudo post-trasplante renal, probablemente desencadenado por mecanismos inmunológicos (169, 256), aunque también se describe un caso en nuestro país secundario a sepsis por *Escherichia coli* (320). Este hecho por una parte y por otra, la dificultad de donantes familiares, por la posible incidencia del SUH familiar, limita mucho las posibilidades de éxito del trasplante renal. En otros casos se ha observado un excelente resultado (141, 321, 322).

La valoración correcta de los diversos tratamientos en el síndrome urémico hemolítico, no es sencillo en parte debido a que su etiopatogenia continua siendo causa de discusión y a que en numerosas ocasiones los enfermos no han recibido un solo medicamento, sino la combinación de varios de ellos.

B).- Tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica

La púrpura trombótica trombocitopénica es una enfermedad grave con una mortalidad elevada que en 1977 se calculaba del 80 % (323) y que en

una reciente revisión de Ridolfi y Bell (226) se acerca al 54 %. Estos autores recogen 275 casos de la literatura con 127 supervivencias.

La evaluación de las medidas terapéuticas es sumamente difícil ya que en la mayoría de las ocasiones se utilizan combinaciones de varios medicamentos que hacen virtualmente imposible la valoración de su eficacia. Basta decir que se han empleado corticoides, esplenectomía, heparina, urokinasa, antiagregantes plaquetarios, exanguinotransfusión, plasmaféresis e infusión de plasma.

La aparente efectividad de una determinada terapia puede depender de la intensidad de la enfermedad en el momento en que se utilice; es decir, si el cuadro es muy grave puede suceder que esa medida sea ineficaz y viceversa cuando la intensidad del proceso ha disminuido, parece la terapéutica ideal (324). De aquí la diversidad de opiniones recogidas en la literatura sobre un mismo proceder terapéutico.

Por otra parte, la valoración de la conducta terapéutica tropieza con el inconveniente de que muchas veces sólo se publican los casos con éxito, pero no los fracasos, con lo cual el análisis de los resultados es poco fiable.

La plétora de tratamientos es tanta y los resultados tan dispares, que según Sherman (228), lo único que parecen demostrar es nuestro grado de ignorancia, al mismo tiempo que la desesperación que implica el desconocimiento exacto del mecanismo patogénico de la enfermedad.

Hasta el año 1960, la terapia mas comúnmente utilizada es la administración de corticoides, la esplenectomía y en algunas ocasiones la

infusión de heparina. En los últimos 15 años, a corticoides y esplenectomía se han añadido los antiagregantes plaquetarios y la terapéutica con plasma.

Los anticoagulantes fueron administrados hace unos años fundamentalmente pensando en el papel que la coagulación intravascular diseminada jugaba en la patogenia de la PTT (3, 6, 191, 196, 325, 326), sin respuesta aparentemente favorable, por lo que dicho fármaco ha sido prácticamente abandonado en la actualidad.

También el uso de esteroides se remonta a los orígenes de la descripción de la enfermedad (327) recomendándose ya por aquél entonces masivas cantidades de esteroides, incluso por encima de 1000 mgr. de prednisona al día (325). Amorosi y Ullmann (191) recogen en 1966, 271 casos de PTT de los cuales, 46 fueron tratados con cantidades variables de prednisona. A lo largo de la década de los 70 los corticoides son la droga habitual de elección (141, 196, 200, 208, 213, 270, 277, 279, 328, 329) con resultados relativamente buenos, ya que el 50 % de los pacientes tratados con esteroides, sobreviven (226). Incluso en la actualidad sigue siendo el tratamiento preconizado por Cuttner (200) y Ridolfi y Bell (226) como droga única y a dosis elevadas (de 100 a 200 mgr. de prednisona diarios). Sólomente si los corticoides fallan, se administrarán otros medicamentos.

La esplenectomía ya desde antiguo ha ocupado un lugar predominante en el tratamiento de la PTT (191, 196, 200, 203, 225, 292) sin que por otra parte se conozca con exactitud el papel del bazo en la fisiopatología de la PTT. El hecho de haberse descrito un paciente con PTT meses después de la esplenectomía, por una púrpura trombopénica idiopática,

hace suponer que el bazo no es un órgano fundamental en la patogénesis de la PTT (330). A pesar de no existir bases justificables para tal proceder quirúrgico, los resultados obtenidos parecen ser prometedores. Un 62 % de supervivencia para Ridolfi y Bell (226) y un 87 % para Cuttner (200). Este autor realiza esplenectomía en 18 de sus 20 pacientes y en 15 de ellos asocia corticoides y dextrano 70, 13 sobreviven y permanecen asintomáticos. Muchos de los pacientes tratados con esplenectomía, reciben asimismo corticoides y/o antiagregantes plaquetarios, con lo cual la efectividad de cada uno de ellos por separado, es prácticamente imposible.

Con el objeto de suprimir la activación y agregación de las plaquetas en la microcirculación, en los últimos años una plétora de antiagregantes, van apareciendo en el mercado. Su aplicación en la PTT, ha supuesto para algunos un claro avance en el pronóstico de la enfermedad (222, 292, 308, 323, 328, 329, 331, 332, 333, 334).

Los antiagregantes mas comúnmente administrados en la PTT han sido la aspirina, dipiridamol, sulfinpirazona y dextranos de alto peso molecular.

La evaluación de los resultados es difícil debido a que generalmente se han utilizado varios conjuntamente o incluso asociados a otros medicamentos.

En la formación inicial del trombo plaquetario, parece que uno de los mecanismos que interviene activamente es el endotelio vascular. En los sitios de lesión endotelial las plaquetas se ponen en contacto con las fibras colágenas del subendotelio, adheriéndose a él. Este pro-

ceso desencadenaría la reacción de salida de las plaquetas con liberación de ADP, ATP, serotonina y proteínas. La liberación de ADP, a su vez induce la adhesión de unas plaquetas a otras y por ende, la agregación plaquetaria.

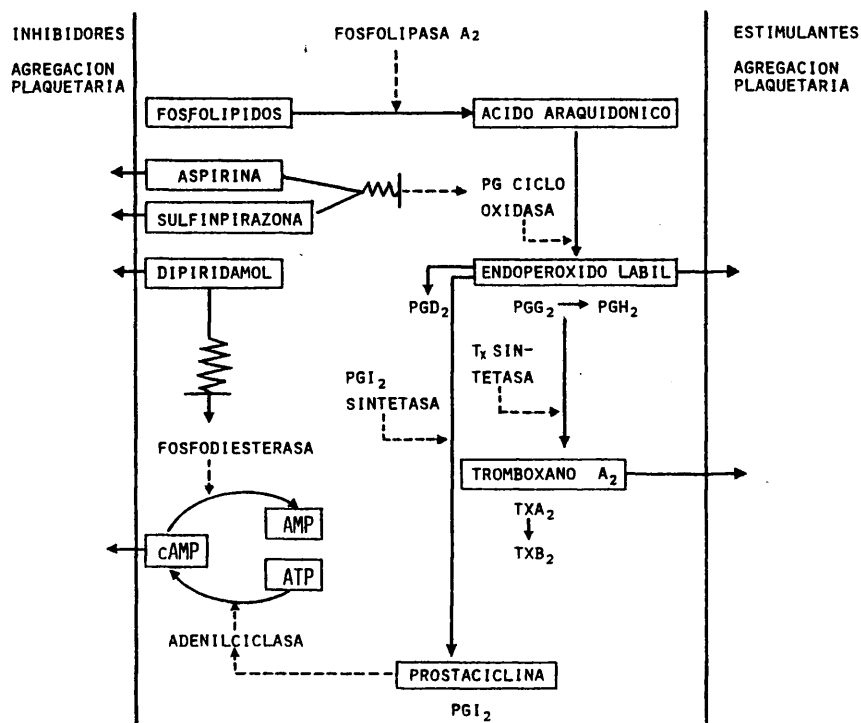
Las prostaglandinas juegan un papel activo, tanto estimulando como inhibiendo la agregación plaquetaria. En los lugares de lesión endotelial, el colágeno activa la fosfolipasa de la membrana plaquetaria y así, a partir de los fosfolípidos (Fig. 35) se libera el ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas. La enzima PG ciclooxigenasa cataliza la síntesis de endoperoxidos lábiles, tales como PGG_2 y PGH_2 . La enzima PGI_2 sintetasa cataliza la síntesis a partir de los endoperoxidos, de la prostaglandina (PGI_2) que es un importante inhibidor de la agregación plaquetaria. Paralelamente se produce la síntesis de tromboxano A_2 que es un potente inductor de la agregación plaquetaria (335).

La prostaciclina (PGI_2) actúa de antiagregante vía la estimulación de la adenilato ciclasa produciendo mayor cantidad de cAMP que a su vez inhibe la agregación de las plaquetas.

Por lo tanto, la agregación de las plaquetas se produce por un mecanismo complejo en el que por una parte, existen una serie de productos sintetizados por la propia plaqueta que inducen su agregación y por otra, una serie de sustancias en parte sintetizadas en el endotelio que inhiben su agregación.

La aspirina actúa inhibiendo la acción de la prostaglandinciclooxigenasa impidiendo por lo tanto la síntesis de endoperoxidos. Este mecanismo no está claro aunque en parte puede realizarse mediante la

METABOLISMO DE LAS PROSTACICLINAS



PROBABLE MECANISMO DE ACCION DE ASPIRINA,SULFINPIRAZONA Y DIPIRIDAMOL

acetilación de la enzima.

El Dipyridamol (Persantin) inhibe la fosfodiesterasa cAMP, enzima necesaria para convertir el AMP cíclico en AMP, aumentando por lo tanto la cantidad de cAMP.

La sulfinpirazona (Anturane) es un agente uricosúrico, con una acción antiagregante similar a la de la aspirina, con la ventaja de presentar una menor toxicidad gastrointestinal. Impide la síntesis de endoperóxido a partir del ácido araquidónico.

El mecanismo de acción del dextrano 70, como antiagregante no está claro, tiene un efecto "in vivo" pero este efecto no se ha demostrado aún "in vitro".

La supervivencia con el empleo de antiagregantes plaquetarios se ha estimado en un 62 %. Trabajos recientes, no obstante, ponen en duda el valor de los antiagregantes en el tratamiento de la PTT (336, 337). En el año 1979 Lian y colab. (235) demuestran que el plasma de pacientes con PTT produce "in vitro" agregación de las plaquetas lavadas normales y Lian Y Savaraj en 1981 (338) utilizando el mismo método estudian el efecto de las drogas antiplaquetarias y las prostaglandinas sobre las plaquetas que se han agregado inducidas por plasma de dos pacientes con PTT. No encuentran efecto alguno "in vitro" de la aspirina, prostaglandina E_1 , prostaglandina I_2 , dipyridanol, dextrano 40 y dextrano 70, sobre la agregación plaquetaria. Esto les hace pensar que al menos, en ciertos casos de PTT, las drogas antiplaquetarias juegan un papel muy limitado en la terapia.

El mayor progreso, de los últimos años, en la terapéutica de la

púrpura trombótica trombocitopénica, según algunos autores, está en relación con la terapia de plasma, ya sea mediante plasmaféresis, recambio plasmático o infusión de plasma. La utilidad de los primeros estaría en relación como ya ha sido comentado al comienzo de este apartado, con la retirada de posibles anticuerpos o inmunocomplejos circulantes que fijándose sobre el endotelio de los vasos desencadenarían el cuadro de microtrombos hialinos en la circulación. El empleo de plasma fresco está en relación con la falta de un factor plasmático, que induce la síntesis de PGI_2 , y cuyo déficit desencadena la agregación plaquetaria. Estas medidas, aunque desarrolladas en el último decenio, sin embargo, tienen su origen muchos años antes. No olvidemos que las primeras remisiones de la enfermedad, ya se obtuvieron en dos de los pacientes descritos por Moschowitz (181) con la transfusión de sangre total y que Amorosi y Ullmann (191) en 1966 ya tratan a uno de sus pacientes con exanguinotransfusión.

Esta nueva etapa de tratamiento ha arrojado resultados más homogéneamente favorables con supervivencias que sobrepasan el 70% (226) y a veces con resultados sorprendentes en pacientes que habían sido sometidos a todo tipo de medicación, e incluso, con serias manifestaciones neurológicas (208, 277, 336, 339).

El método de plasmaféresis (277, 337, 340, 341), con recambio plasmático (208, 243, 279, 324, 342, 343, 344) es más sencillo y no requiere grandes cantidades de sangre total de reciente extracción, como la exanguinotransfusión (236).

Las cantidades de plasma a cambiar varían mucho de unos hospitales a otros, con cifras que van desde 2 litros a 5-6 litros, e incluso más. Taft (344) establece unas pautas del volumen que debe de extraerse, y

los parámetros por los cuales debe de guiarse dicho recambio. La frecuencia y la cantidad de las extracciones vendrán marcadas por la reducción de la LDH sérica y por la elevación de las plaquetas, de tal manera que la no respuesta al recambio plasmático, la consideran secundaria a un volumen y frecuencia insuficientes, sobretodo en los casos descritos como respuestas transitorias.

Rossi y colab. (324) recomiendan la hemodiálisis con exanguinotransfusión de sangre total. La efectúan en pacientes con PTT e insuficiencia renal y encuentran que esta técnica puede ser mucho mas simple, segura y eficaz que el cambio de plasma por métodos estandar, con centrífugas de flujo continuo o discontinuo.

El hallazgo, ya comentado anteriormente, del déficit de un factor plasmático en los pacientes con PTT, que induce la síntesis de PGI_2 (231, 233, 234, 316), es lo que ha inclinado a muchos autores a la utilización, con éxito, de infusión de plasma fresco congelado, en vez de plasmaféresis o recambio plasmático (205, 234, 235, 287, 343). Resultados que no son siempre confirmados por otros autores (324, 345, 346).

Un argumento a favor de esta teoría son los trabajos de Lian y colab. (235, 338) los cuales encuentran en el plasma de los pacientes con PTT un factor (PAF) que induce la agregación de las plaquetas control lavadas y de las plaquetas de los pacientes con PTT en remisión. El defecto se corrige con la infusión de plasma. Los autores sugieren que el defecto es debido al déficit de un factor plasmático "Factor inhibidor de la agregación plaquetaria (PAFI)" que contraresta la acción del factor agregante de las plaquetas (PAF) hallado en el plasma

de estos pacientes.

Podemos decir que en el momento actual existe una gran controversia sobre cuál de los dos procedimientos terapéuticos: 1). Plasmaféresis y recambio plasmático, o 2). Infusión de plasma, es el más ventajoso para el enfermo. Mientras no se clasifique el papel que juegan inmunocomplejos o deficiencia del factor plasmático o ambos en la patogenia de la enfermedad, creemos es difícil llegar a una solución correcta del problema.

Independientemente de cuál sea el mecanismo patogenético de la PTT, el recambio plasmático con reposición de plasma fresco congelado puede, en algunos casos, actuando a la vez sobre los dos mecanismos, curar la enfermedad.

También las prostaglandinas (PGI_2) han sido introducidas en la batería de medicamentos potencialmente útiles para el tratamiento de la PTT (232, 288, 289, 347) sin que por el momento los resultados sean esperanzadores. Budd y colab. (288) señalan que tanto en su experiencia como en el caso analizado por Hensby y colab. (232), el fallo puede estar en la dosis inadecuada o en la corta duración de la terapia. Puede ocurrir que la PGI_2 , a pesar de ser un poderoso antiagregante, no sea tan eficaz en la terapéutica de la PTT como se sospechó previamente. Recientemente Webster y colab. (259) comunican la buena respuesta con PGI_2 en una enferma con SUH, en la cual se normaliza la tensión arterial y se recuperan las plaquetas.

De todas las consideraciones que hasta aquí hemos expuesto, podemos deducir que no existe en la actualidad un protocolo serio con-

trolado la eficacia de un determinado tratamiento. Es necesario un estudio prospectivo que por una parte analice todos los casos, tanto con éxito como los fracasos y, por otro, recomiende en cada momento el fármaco o fármacos que deben emplearse. Mientras este estudio controlado se ponga en marcha, las posturas terapéuticas han sido sintetizadas por Ridolfi y Bell (226) en cuatro puntos:

- 1.- Si el paciente está relativamente estable y no presenta, o sólo, ligeros síntomas del SNC, deben de emplearse corticoides, de 100 a 200 mgr/día de prednisona. Generalmente, los pacientes que responden a los corticoides lo hacen ya a las 24-72 horas.
- 2.- Si presentan síntomas neurológicos graves o fallan los corticoides, debe de utilizarse recambio de plasma, realizado mediante plasmaféresis, con reemplazamiento posterior con plasma fresco congelado, a razón de 35-40 ml/kg/recambio. Se requieren 10-15 u. de plasma fresco congelado por cada recambio. La frecuencia vendrá determinada por los niveles de LDH sérica.
- 3.- Si el paciente responde sólo parcialmente o recae, se le asociarán uno o varios agentes antiagregantes (aspirina, dipyridamol, sulfinpirazona).
- 4.- Si el paciente no responde a la combinación de esteroides, plasmaféresis, recambio plasmático, drogas antiagregantes, puede realizarse la esplenectomía.

En nuestros enfermos, siguiendo las pautas establecidas en las páginas anteriores, en los casos n°s. 1 , 2 y 4, se procede a un rápido tratamiento de la insuficiencia renal y así se realiza un balance electrolítico con control de líquidos y tensión arterial. En los pacientes n°s. 2 y 4 se realiza diálisis peritoneal precoz debido a las cifras elevadas de urea y creatinina séricas. En el paciente n° 1 la instauración de la diálisis es tardía, ya que a su ingreso no manifiesta oliguria ni anuria y la creatinina en suero es normal. Durante 4 días, el enfermo es tratado con 24.000 U. de heparina endovenosa y durante una semana con corticoides.

Con este tratamiento sube la hemoglobina, disminuyen los reticulocitos y desaparece la hemoglobina libre en plasma, no obstante, la insuficiencia renal se agrava, por lo cual requiere diálisis peritoneales periódicas.

En el paciente n° 2, a pesar del rápido comienzo de la diálisis, a las 48 horas de su ingreso en el hospital, queda como secuela una insuficiencia renal crónica.

La enferma n° 4 es sometida a diálisis peritoneal precozmente, antes de las 24 horas de su ingreso, con recuperación y curación total del SUH, sin secuelas renales.

En la niña n° 3, se observa claramente coagulación intravascular diseminada, con consumo factorial, sin embargo, fallece precozmente antes del comienzo del tratamiento.

La evolución fatal de la paciente n° 5, hace totalmente ineficaz la terapia aplicada. Además de la heparina endovenosa, 5.000 U. cada 6 h,

recibe metilprednisolona 160 mg/día. La enferma fallece en el curso de la diálisis peritoneal con parada cardiorrespiratoria, a las pocas horas de su ingreso.

Nosotros, en nuestros pacientes, no hemos utilizado ni antiagregantes plaquetarios ni terapéutica con plasma.

b). Microangiopatía hemolítica y carcinoma.

En el año 1962 Brain y colab. (1) describen, al hablar por primera vez de la anemia hemolítica microangiopática, su asociación con carcinomas metastásicos. A lo largo de los años se van comunicando nuevos casos de microangiopatía hemolítica en el seno de carcinomas de mama, estómago, colon, próstata, páncreas, vesícula, pulmones, etc (348).

Nosotros en los diez últimos años, hemos tenido ocasión de estudiar nueve casos de anemia hemolítica microangiopática en el curso de carcinomas diseminados que generalmente se acompañan de micrometástasis en la médula ósea.

De los nueve, seis son varones y tres hembras, en edades comprendidas entre 18 meses y 77 años. El paciente nº 11, de 18 meses, presenta un rhabdomyosarcoma de próstata.

Las manifestaciones hemorrágicas mas frecuentes consisten en melenas, hematomas y gingivorragias (pacientes nºs: 6, 7, 11 y 14). El paciente nº 8, con el diagnóstico de carcinoma escirro de estómago, cursa con hematemesis y melenas. Cuatro enfermos no presentan sintomatología hemorrágica.

La anemia es generalmente severa, oscilando de 5.2 a 9.6 gr/100 ml ($\bar{x} \pm SD = 7.2 \pm 1.5$) con marcadas anomalías de la morfología eritrocitaria que consisten en hematies trinagulares, células en casco, células burr y microesferocitos (Fig. nº 32 y 36). Lo mas llamativo en relación con el resto de anemias hemolíticas microangiopáticas, es la proporción mucho mayor de células en casco.

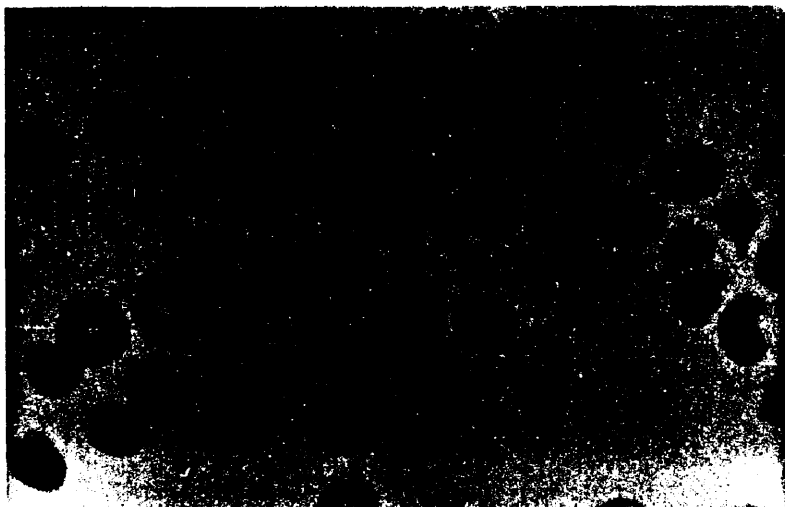


Fig. nº 36

Paciente nº 10 con carcinomatosis generalizada.
Esferocitos, hematies triangulares y células en casco.

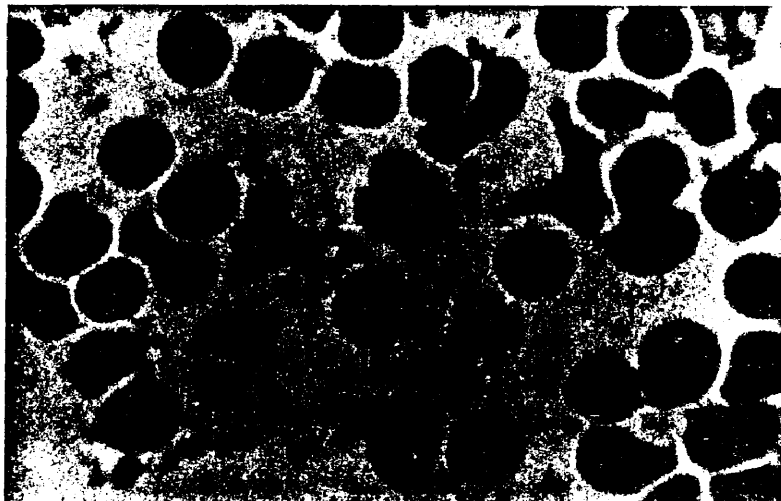


Fig. nº 37

Hematies calentados 15 minutos a 60°C.
Numerosos poiquilo-esferocitos.

Los reticulocitos se encuentran elevados en todos los casos con cifra media de 12.2 ± 8.3 a pesar de ser la médula ósea en dos ocasiones, de riqueza inferior a lo normal y observarse en todos los casos infiltración de células carcinomatosas.

Otros parámetros que sugieren hemolisis se encuentran asimismo alterados, como son la elevación de la hemoglobina libre en plasma (n^{os}: 6, 7 y 14), la elevación de la bilirrubina indirecta (casos n^{os}: 6, 10, 12, 13 y 14) o la disminución de haptoglobinas (n^{os} 6 y 9). Varios de ellos presentan también incremento de LDH sérica. En todos, el test de Coombs es negativo.

Siete de los pacientes (n^{os}: 7, 8, 10, 11, 12, 13 y 14) muestran cuadro leucoeritroblástico, con células inmaduras de la serie granulocítica en la sangre periférica, son frecuentes los mielocitos y metamielocitos y escasos los mieloblastos y promielocitos.

Como señalan Lohrmann y colab. (49), la ocurrencia simultánea de fragmentación eritrocitaria del tipo de microangiopatía hemolítica, trombopenia y cuadro leucoeritroblástico, hace pensar en la existencia de un carcinoma metastásico.

La punción de médula ósea, en todos los casos en los que se realiza, denota la presencia de micrometástasis de naturaleza epitelial (pacientes n^{os}: 6, 7, 8, 10, 12, 13 y 14). En cinco de ellos, la médula es rica con hiperplasia de megacariocitos, precursores eritrocíticos y granulocíticos. Hipoplasia, con micrometástasis, se observa en dos.

El estudio de coagulación se realiza en ocho de los nueve pacientes. Trombopenia se manifiesta en siete, cinco de los cuales presentan una cifra de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Tres muestran un alargamiento del tiempo de cefalina Kaolin y, cinco, del tiempo de protrombina. El factor V se encuentra disminuido en seis y normal en tres. El tiempo de trombina está alargado en cinco y el fibrinógeno reducido por debajo de límites normales en cuatro. Se puede constatar un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno en sangre en seis de los 8 casos estudiados. En uno (caso n° 13), son negativos.

Estos resultados ponen de manifiesto que al menos en cuatro de nuestros pacientes (casos n°s: 6, 8, 12 y 14) se produce un estado de CID con coagulopatía de consumo. Sólomente un estudio es totalmente compatible con la normalidad con PDF negativos.

En la patogenia de la microangiopatía carcinomatosa se han implicado una serie de factores, que básicamente se resúmen en dos apartados: 1). La anemia hemolítica se origina por el choque de los hematíes contra agregados de células tumorales, o incluso, contra émbolos de células tumorales, que ocluyen total o parcialmente la luz del vaso. Estos trombos pueden localizarse en casi todos los órganos, siendo especialmente frecuentes en el pulmón (1,45). En ocasiones el choque de los hematíes y el atrapamiento de las plaquetas se producen en zonas tumorales caracterizadas por la neoformación de vasos tortuosos o rugosos (57). 2). Como consecuencia de un fenómeno de coagulación intravascular diseminada mas o menos crónico, se producen trombos en capilares y arteriolas de la mayor parte de los vasos del organismo (349). Estos trombos están producidos por la entrada de sustancias procoagu-

lantes al árbol circulatorio, como consecuencia de la secreción o muerte de las células tumorales (43, 49, 349). En la mayoría de los pacientes con anemia hemolítica microangiopática asociada a carcinomas, éstos son adenocarcinomas de tipo mucoide, lo que hace suponer que la entrada de mucina al torrente circulatorio produciría un estímulo y activación de la coagulación con posterior depósito de fibrina (41, 47, 49, 350).

Ambas teorías se han visto refrendadas, tras el hallazgo en las necropsias de estos pacientes de trombos de fibrina y agregados intravasculares de células tumorales (49). También se confirma el síndrome de CID mediante estudios de coagulación o por el turnover acelerado de fibrinógeno.

Sin embargo, no todos los casos con CID y carcinomatosis desarrollan microangiopatía hemolítica, lo que puede ser debido en parte a la eliminación de los depósitos de fibrina del árbol circulatorio por la fibrinólisis reactiva local o generalizada y en parte a la buena capacidad de barrido de las células reticuloendoteliales (49).

En ocasiones, la microangiopatía hemolítica puede ser la primera manifestación de un carcinoma metastásico.

En adultos, en ausencia de uremia o hipertensión, la microangiopatía hemolítica debe hacernos pensar en la existencia de un tumor epitelial. En ocasiones el tumor primitivo es pequeño y difícil de localizar (como en nuestra paciente nº 9), incluso en la necropsia.

Tres de nuestros enfermos tienen un carcinoma productor de mucina (casos n^{os}. 8, 10 y 12), dos de los cuales (casos n^{os}. 8 y 12) muestran claramente CID, aún sin observarse clínica hemorrágica (caso n^o 12). En el paciente n^o 10, aunque no existe fibrinopenia, sí presenta alargamiento del tiempo de protrombina con disminución de los factores II y V, y alargamiento del tiempo de trombina con PDF positivos. Todos estos hallazgos asimismo pueden indicar un estado crónico de CID.

En general la evolución de este grupo de pacientes es rápidamente progresiva y fatal. La enfermedad no mejora con heparina y sólo el tratamiento antitumoral con remisión completa del tumor puede solucionar el problema. En nuestros pacientes, sólo se obtiene mejoría en el caso n^o 14, diagnosticado de adenocarcinoma de próstata y tratado con ciclofosfamida, estrógenos y heparina cálcica.

Recientemente, se ha descrito la asociación de púrpura trombótica trombocitopénica con carcinoma gástrico mucoide en remisión (351). La enferma fué tratada con fluoracilo, doxorubicina y mitomicina y al mes de recibir el cuarto ciclo, comenzó con trombopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre y manifestaciones neurológicas intermitentes. En el suero se puso de manifiesto la existencia de inmunocomplejos circulantes.

c). Microangiopatía hemolítica y lupus eritematoso diseminado.

La asociación de púrpura trombótica trombocitopénica y lupus eritematoso diseminado, ha sido referida en numerosas ocasiones en la literatura (190, 205, 214, 352).

En su patogenia se ha sugerido un mecanismo inmunológico basado en la posible existencia de inmunocomplejos circulantes (352) que al fijarse sobre determinado órgano, serían los responsables de las manifestaciones clínicas de estos desórdenes. Las relaciones entre uno y otro síndrome son tan estrechas que aproximadamente en un 10 % de los pacientes con PTT, pueden detectarse fenómeno LE y anticuerpos antinucleares positivos (228), así como en el curso evolutivo de un lupus, aparecer un cuadro típico de PTT.

Pero no sólo se observa la asociación del LED con la PTT, sino que también en ocasiones se hace patente su unión con el SUH, e incluso con tantos síntomas en común que existe una gran dificultad para diferenciar ambas entidades.

Se ha señalado que en estos trastornos pudiera existir un defecto o insuficiencia del sistema reticuloendotelial para depurar agregados y productos de destrucción celular, que representaría el punto de partida, tanto del LED como de la PTT y del SUH (353). Esta baja respuesta del SRE podría venir determinada mediante una predisposición genética (343).

En este apartado c), recogemos la historia de 3 pacientes diagnosticados de LED, en dos de los cuales el descubrimiento de la microangiopatía hemolítica es simultáneo con el diagnóstico de LED. En

la paciente nº 16, los síntomas atribuibles al lupus comienzan 3 años antes con fiebre, artralgias, coloración eritematosa en mejillas, aparición por brotes y fenómeno LE y anticuerpos antinucleares positivos. El cuadro final está presidido por la clínica hemorrágica con púrpura, hematemesis, melenas y hematuria. En el estudio de coagulación se observa trombopenia, marcado alargamiento de los tiempos de cefalina-Kaolin, protrombina y trombina, descenso de factor V y marcada hipofibrinogenemia. Todos estos datos hablan a favor de una coagulación intravascular diseminada con coagulopatía de consumo.

La enferma no presenta sintomatología neurológica previa y es probable que el cuadro acompañante final que determina la muerte, se deba a las lesiones producidas por la CID. Desgraciadamente no pudo realizarse la necropsia, pero no existían datos concluyentes de la asociación con PTT o SUH, aunque incluso en ocasiones los hallazgos morfológicos de microangiopatía trombótica y las lesiones propias de CID, pueden ser superponibles (196).

No hay duda de la presencia de anemia hemolítica microangiopática, que puede ser secundario al depósito de fibrina desencadenado por la CID (354) como complicación final, en el curso de un lupus eritematoso diseminado.

En la paciente nº 15, el ingreso está motivado por náuseas, vómitos, fiebre elevada, epistaxis y hematuria aparecida pocas horas después de una prolongada exposición al sol.

La paciente nº 17, comienza con fiebre elevada, edemas, derrame pleural bilateral, oliguria, hematuria, dolor en región lumbar e hi-

pertensión arterial. Ambas, presentan fenómeno LE positivo, anticuerpos antinucleares positivos, proteinuria, hematuria y discreta elevación de la urea en sangre. La creatininemia es normal.

Desde el punto de vista hematológico, se constata anemia severa, con reticulocitosis, aumento de bilirrubina indirecta y en la paciente n° 15, en su 2ª brote, hemoglobinemia y hemoglobinuria. La trombopenia es marcada. La morfología eritrocitaria se encuentra asimismo muy alterada con numerosos hematies triangulares, crenados, células burr y aislados esferocitos.

Por la asociación de trombopenia y anemia hemolítica podía formularse la existencia de síndrome de Evans, que con relativa frecuencia incide en los pacientes con LED (228). Sin embargo, la negatividad del test de Coombs, la ausencia de esplenomegalia y la morfología eritrocitaria descartan dicha posibilidad.

En el estudio de coagulación, la paciente n° 15 muestra trombopenia, discreto alargamiento del tiempo de trombina y PDF positivos, y en el caso n° 17, se demuestra trombopenia y alargamiento del tiempo de cefalina Kaolin. Estos datos no permiten establecer el diagnóstico de CID.

Durante el 2º episodio, al mes y medio del alta de su primer ingreso, la paciente n° 15 desarrolló un cuadro consistente en alteraciones neurológicas transitorias, fiebre, trombopenia, microangiopatía hemolítica y discretas alteraciones renales, todo ello sugerente de PTT. La imposibilidad de realizar el estudio necrópsico, no nos permite confirmar dicho diagnóstico, ya que hubiera sido importante

el hallazgo de microangiopatía trombótica y la ausencia de vasculitis.

En la paciente n° 17 no existen datos que nos hagan pensar en SUH o PTT. El cuadro clínico es típico de lupus eritematoso diseminado. Revisando posteriormente la biopsia renal de esta enferma, se encuentran junto con las lesiones morfológicas del lupus, aislados microtrombos de fibrina y plaquetas en los capilares glomerulares. En los estudios de coagulación efectuados a lo largo de su estancia en el hospital, nunca se demostró la existencia de CID.

Podemos concluir la discusión de este grupo de pacientes llamando la atención sobre el hecho de que no siempre la anemia hemolítica del lupus es de naturaleza inmune, sino que puede en ocasiones, ser microangiopática. Unas veces el contexto clínico puede semejar a la PTT o alSUH, pero otras veces, puede asociarse a CID o incluso podemos pensar que la lesión de los hematies está producida por el choque de los mismos contra la pared de estos vasos lesionados (vasculitis) (196, 228).

d). Microangiopatía hemolítica postparto.

Durante el embarazo existen una serie de circunstancias que hacen que la microangiopatía hemolítica y el síndrome de coagulación intravascular diseminado se desarrollen con relativa frecuencia.

En el embarazo existe una menor capacidad de depuración del sistema reticuloendotelial que favorece en la rata gestante el desarrollo del fenómeno de Schwartzman generalizado. Basta una sola inyección de endotoxina para producir en ella la reacción de Schwartzman (349). Por otra parte, durante el embarazo se detectan niveles elevados de fibrinógeno, factor V, VII, VIII y X (117, 261). También se describe un descenso de la actividad del sistema fibrinolítico, así como un descenso de la antitrombina III. Este aumento de los factores de coagulación, junto con una reducida capacidad fibrinolítica (178) facilitan un estado de hipercoagulabilidad, que unido al descenso de la antitrombina III, incrementa el riesgo de trombosis.

Pero, además, es probable que durante el parto la tromboplastina entre en la circulación por las contracciones uterinas del parto; la mayor susceptibilidad a la tromboplastina de la grávida, la posible administración de ergotamina (178, 304) y la existencia de complicaciones del embarazo, son otros factores que favorecen la presentación de trombosis. Dentro de las complicaciones del embarazo, el SUH se ha descrito como secundario a hemorragias, eclampsia, abruptio placental, retención de fragmentos de placenta, embolismo de líquido amniótico.

tico, feto muerto (114, 248, 318) o cesárea (114, 248). Existen numerosos casos de SUH en que éste se desarrolla tras un parto normal (114, 248, 304).

El síndrome urémico hemolítico puede aparecer en el primer día del postparto (318) aunque en general se admite que el intervalo entre el parto y el inicio del síndrome, varía de 24 horas a un periodo máximo de 3 meses (117). En ocasiones, el síndrome se inicia precozmente durante la última semana del embarazo o en el parto (95).

Mas de 40 casos han sido publicados hasta la actualidad (318). Los síntomas iniciales son muy variables y en general consisten en náuseas, vómitos, diarrea, edemas, anemia, cefalea, infección urinaria, etc (117). La mayoría de las veces la insuficiencia renal con oliguria, domina el cuadro clínico. Además, se aprecia proteinuria, hematuria y ascenso de urea y creatinina en sangre.

Al igual que en el resto de pacientes con SUH, la anemia es de tipo microangiopático con reticulocitosis, aumento de Hb libre en plasma y elevación de bilirrubina indirecta.

En la etiopatogenia de la enfermedad se barajan asimismo mecanismos inmunológicos y alteraciones de la coagulación. La hipótesis de una coagulación intravascular diseminada, a pesar de no existir muchas veces un claro consumo factorial, es la mas probable, debido al estado de hipercoagulabilidad demostrado en estas pacientes.

En dos de nuestras enfermas, la microangiopatía hemolítica se produce en el curso de una desfibrinización obstétrica aguda. La enferma nº 19 da a luz un feto muerto a término. En el caso nº 20, tan-

to el embarazo como el parto y el feto, son normales. La coagulación intravascular diseminada se pone de manifiesto por un alargamiento de los tiempos de cefalina Kaolin, protrombina y trombina, con descenso de plaquetas, factor V y fibrinógeno. Los PDF son muy positivos.

La tercera paciente da a luz un feto macerado y se demuestra desprendimiento prematuro de placenta. Días antes del parto, manifiesta afectación psicomotriz y vómitos y a las 48 horas del mismo comienza con metrorragias, petequias, ictericia y mal estado general. El cuadro clínico se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal aguda con proteinuria, hematuria y urea y creatinina séricas elevadas. Esta sintomatología es sugerente de SUH.

La médula ósea muestra una hiperplasia de las tres líneas hematopoyéticas.

En el estudio de coagulación se detecta una discreta alteración de los parámetros de coagulación, con fibrinólisis reactiva, lo que puede hacer pensar en un estado leve de CID. La enferma mejora espectacularmente con heparina, normalizándose el estudio de coagulación y la urea en sangre y mejorando la anemia. No pudimos confirmar las lesiones de microangiopatía trombótica mediante biopsia renal.

Aunque el SUH postparto es habitualmente grave, con una mortalidad del 63 %, según la estadística de Strauss y Alexander (114), en nuestra paciente se produce una remisión evidente, con recuperación de la función renal, por lo menos a corto plazo. También Poticelli y Colb.

(248) refieren en sus enfermas una buena respuesta a la terapia con heparina con remisión de la enfermedad, a pesar de la anuria prolongada. Nuestra enferma no presentó oliguria en ningún momento a lo largo de su estancia en el hospital; sin embargo, hubiera sido necesaria su observación prolongada ya que en ciertas ocasiones, puede consignarse hipertensión severa y fallo renal progresivo en pacientes con aparente recuperación precoz (248).

e). Microangiopatía hemolítica postsepsis.

Diversos supuestos experimentales y clínicos apoyan la idea de que agentes infecciosos pueden desencadenar los síndromes de PTT y SUH.

La endotoxina circulante al fijarse sobre las plaquetas, sobre el endotelio vascular, o activando directa o indirectamente, a través de la vía del complemento, al factor XII, darían lugar a una serie de procesos que desembocarían en el depósito de fibrina y plaquetas en los capilares, dando origen a la microangiopatía trombótica que define a este tipo de desórdenes.

Aunque la etiología del SUH y PTT es desconocida en la mayoría de los casos, se han implicado como causantes del síndrome a agentes virales, rickettsias y agentes bacterianos Gram positivos (140, 141, 142) y Gram negativos (129, 130, 131, 132, 355).

Nosotros, en este apartado e), recogemos 3 pacientes con microangiopatía hemolítica secundaria a sepsis; en el primero de ellos, el contexto clínico-analítico puede sugerir SUH, mientras que los otros dos están claramente asociados a síndrome de CID.

La enferma nº 21, diabética, con el antecedente de una colecistectomía 40 días antes de su actual ingreso, presenta en el postoperatorio una neumonía y, una semana después de ser dada de alta, ingresa de nuevo en el hospital con fiebre, molestias urinarias, astenia profunda, palidez y subictericia conjuntival. Se la encuentra anemia

hemolítica microangiopática, aumento de la bilirrubina indirecta y de la hemoglobina libre en plasma y descenso de haptoglobinas. La afectación renal aguda se manifiesta por proteinuria, hematuria, elevación de la urea y creatinina séricas, disminución del aclaramiento de creatinina e hipertensión arterial. En el sedimento urinario se observa leucocituria con cultivo positivo para colibacilos. El estudio de coagulación se encuentra dentro de los límites de la normalidad. No se detecta CID.

La enferma es tratada con insulina, antibióticos y control riguroso de diuresis y electrolitos. No fué necesario realizar diálisis y 15 días mas tarde, aunque persistía un aclaramiento de creatinina bajo, había mejorado sustancialmente, tanto en el aspecto clínico como analítico.

No existe duda en esta paciente el diagnóstico de anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda acompañando a una sepsis de origen urinario. Dado que no puede implicarse en la patogenia de la enfermedad al síndrome de coagulación intravascular diseminada, es probable que el desorden pueda originarse por la acción directa del gérmen sobre plaquetas, factores de coagulación o injuria vascular local.

En las otras dos pacientes el cuadro de sepsis es secundario a un aborto provocado.

En general, estas pacientes comienzan días después de las maniobras abortivas, con hemorragia vaginal, sudoración, fiebre, hipotensión arterial y shock. Los gérmenes mas comúnmente involucrados son

E. coli y aerobacter aerogenes (349). En ocasiones los síntomas pueden ocurrir precozmente en caso de existir rotura prematura de membranas.

En nuestras dos pacientes, el cuadro clínico y hematológico es muy similar y de comienzo precoz, ya que en ambas, la fiebre aparece a las 24 horas del aborto. Sin embargo, el cuadro clínico de la paciente nº 22 es mas grave, ya que ingresa en el hospital 8 días después de comenzar con la fiebre, llevando 7 días en oliguria y 7 horas en anuria completa. Además de la fiebre, la enferma muestra metrorragias con líquido purulento en vagina, obnubilación y epístaxis. La urea y creatinina séricas se encuentran extraordinariamente elevadas con clara hematuria.

En el estudio de coagulación se detecta trombopenia, alargamiento del tiempo de cefalina Kaolin y PDF muy elevados. El fibrinógeno como habitualmente se observa en las sepsis, está elevado.

A pesar del tratamiento con heparina, antibióticos y diálisis peritoneal, la enferma fallece a los 8 días de su ingreso.

En el tercer caso, la evolución es mejor con recuperación de la paciente, por lo que es dada de alta a los 32 días de su ingreso.

En estas dos pacientes, se observa anemia hemolítica microangiopática, con reticulocitosis, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada con elevación nítida de los productos de degradación de la fibrina.

La sepsis, al activar al factor XII o las plaquetas, puede desencadenar un estado de hipercoagulabilidad, con coagulación intravascular

diseminada, depósito de fibrina en los capilares glomerulares, insuficiencia renal aguda y consumo factorial. La microangiopatía hemolítica se produciría secundariamente por el choque de los hematíes contra los vasos recubiertos de fibrina.

f). Microangiopatía hemolítica e hipertensión arterial maligna.

Desde hace muchos años es bien conocida la asociación entre hipertensión arterial maligna y microangiopatía hemolítica (61). Ya Brain y colab. en 1962 (1) señalaban a la fase maligna de la hipertensión arterial como factor desencadenante de la microangiopatía hemolítica. También se evidenció en los pacientes hipertensos, sin afectación renal, un acortamiento de la vida media eritrocitaria, que se normalizaba posteriormente tras el tratamiento hipotensor.

La elevación de la tensión arterial produce cambios en la pared vascular de arteriolas y capilares, con necrosis de las mismas y rotura de los hematies al chocar contra ella. La salida de ADP eritrocitario o de fragmentos de hemoglobina, puede contribuir en una fase posterior al depósito de plaquetas y fibrina, si bien las lesiones de los hematies en la hipertensión arterial maligna están mas en relación con la necrosis fibrinoide, que con el depósito de fibrina y plaquetas sobre el endotelio capilar. Estudios experimentales en ratas en las cuales se les produce hipertensión con DOCA, han confirmado la estrecha relación entre la necrosis fibrinoide y la fragmentación de hematies (356).

En nuestra casuística, el enfermo n° 24 es diagnosticado de hipertensión arterial dos años antes de su ingreso. En la actualidad, ingresa con un cuadro en el que destacan la pérdida de la agudeza visual, estupor, anuria de tres días de evolución, hipertensión arterial (200/140 mm Hg), proceso renal con marcada elevación de la urea y creatinina, hemorragias en retina y edema de papila. A estos datos que pueden atribuirse a hipertensión maligna, se asocia, anemia severa con

microangiopatía hemolítica.

El estudio de coagulación pone de manifiesto trombopenia, alargamiento de los tiempos de cefalina Kaolin, protrombina y trombina y descenso de factor V. El fibrinógeno se encuentra ligeramente disminuido. También en la hipertensión maligna se ha descrito coagulación intravascular diseminada e incluso, en algún caso aislado, aumento del turnover de fibrinógeno (30, 356). En nuestro paciente, existe hipertensión arterial maligna que no responde al tratamiento, anemia hemolítica microangiopática y CID con discreto consumo factorial.

g). Microangiopatía hemolítica. Diabetes. Hipertensión arterial.

En el caso del paciente nº 25 se dan una serie de circunstancias que conjuntamente pueden condicionar la aparición de una microangiopatía hemolítica. El enfermo es diabético y presenta en el momento de su ingreso una descompensación de su diabetes y una marcada hipertensión arterial. Se le realiza biopsia renal con la cifra de T.A. de 230/140 mm Hg y pocas horas después se manifiesta un gran hematoma perirrenal con fuerte dolor en fosa renal derecha, hematuria y posteriormente anuria. La anemia es severa con moderada reticulocitosis y con la presencia de hematies fragmentados y células burr. En el estudio de coagulación existe trombopenia y descenso de factores V y VIII que pueden hacernos pensar en estado de CID. La urea y creatinina se elevan considerablemente y en orina, aparecen proteinuria y hematuria.

Por lo tanto, el enfermo además de ser diabético e hipertenso, presenta un gran hematoma perirrenal que puede ser causa de la anemia. Sin embargo, la anemia posthemorrágica, cuando es reciente, suele cursar con una morfología normal de los hematíes. En nuestro caso, no hay duda de la existencia de microangiopatía hemolítica. Se ha señalado en el seno de hemangiomas cavernosos, la aparición de anemia hemolítica microangiopática y coagulación intravascular diseminada (Síndrome de Kasabach Merritt) (39, 40).

Es probable que en este paciente, el gran hematoma perirrenal sea la causa del consumo de plaquetas y microangiopatía hemolítica. La salida de ADP de los eritrocitos y la agregación plaquetaria, podrían desencadenar posteriormente la coagulación intravascular diseminada.

La diálisis peritoneal y el tratamiento con heparina elevan las plaquetas y normalizan el estudio de coagulación y la urea en sangre.

h). Microangiopatía hemolítica y colitis ulcerosa.

Ya hemos comentado en varias ocasiones a lo largo de este trabajo, la relativa frecuencia con que aparecen síntomas gastrointestinales precoces en los pacientes de SUH, de tal manera que la falta de estas manifestaciones prodrómicas ensombrece el pronóstico del SUH (251). Estas manifestaciones se caracterizan no sólo por una gastroenteritis, sino también por colitis con mucosa friable, ulceraciones y pseudomembranas (252). Estos prodromos pueden inducir a confusión y el enfermo ser diagnosticado de apendicitis, colitis ulcerosa, colitis pseudomembranosa, etc, (252). También se ha consignado la presencia de microangiopatía hemolítica acompañando a colitis ulcerosa (55).

En nuestro paciente n° 26 dominan los síntomas intestinales con diarrea, heces mucosanguinolentas, fiebre, astenia y anorexia. No se detecta insuficiencia renal, siendo las cifras de urea y creatinina normales a lo largo de todo su ingreso. Tampoco existe hematuria.

Las plaquetas se encuentran ligeramente descendidas mientras que el resto del estudio de coagulación es normal.

El diagnóstico de colitis ulcerosa se establece por unos datos clínicos sugerentes, anemia ferropénica, malabsorción de proteínas, Ac. oleico y trioleina y por la demostración con el enema opaco de signos radiológicos característicos.

La anemia fué de 8.5 gr/100 ml. de hemoglobina con reticulocitosis evidente y con aumento de bilirrubina indirecta. La vida media de los hematies con Cr51 mostró en T 1/2 de seis días. La morfología

eritrocitaria demostró ser típica de microangiopatía hemolítica. Tanto el test de Coombs como el test de Ham eran negativos.

El enfermo fué tratado con sulfamidas y transfusiones de sangre mejorando el cuadro clínico. Tres meses después, la vida media de los hematíes era normal.

En los pacientes con síndrome urémico hemolítico la injuria vascular del colon con ulceraciones y hemorragias, es relativamente frecuente y puede simular un cuadro clínico compatible con colitis ulcerosa (266). Sin embargo, en nuestro caso no existe duda del diagnóstico de microangiopatía hemolítica y de colitis ulcerosa, mientras que no existe ninguna manifestación clínica ni analítica de insuficiencia renal aguda que permita establecer el diagnóstico de SUH.

B). Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)1

Finalmente, recogemos 10 pacientes con historia de insuficiencia renal crónica en fase terminal.

En la anemia del enfermo renal crónico, la etiopatogenia es muy compleja y en ella intervienen una serie de mecanismos que sintetizamos en los siguientes puntos:

- 1).- Disminución de la síntesis de eritropoyetina renal
- 2).- Acción directa de ciertas toxinas sobre los hematies
que acortan su vida media
- 3).- Pérdidas sanguíneas
- 4).- Disturbios del metabolismo del Ac. fólico y del hierro

Así como en la insuficiencia renal aguda, la anemia hemolítica microangiopática domina el cuadro hematológico, por rotura de hematies a nivel de la microcirculación renal alterada, en la insuficiencia renal crónica la anemia puede ser debida a cualquiera de estos factores que previamente hemos descrito y en la mayoría de los casos a la asociación de todos ellos. La anemia microangiopática es un hallazgo poco habitual de la IRC.

En la insuficiencia renal crónica las alteraciones morfológicas de los hematies son generalmente mucho menos intensas que en las formas agudas y consisten en la presencia de hematies crenados o formas con numerosas prolongaciones regularmente establecidas por toda su superficie. El mecanismo de producción de estos hematies crenados, parece estar en relación con un factor tóxico presente en la sangre

de los pacientes urémicos y que probablemente guarda conexión con la elevada concentración de derivados guanidínicos que circulan por el plasma de estos enfermos (357).

La anemia hemolítica de la insuficiencia renal crónica es de naturaleza extracorpuscular (264) y probablemente se encuentra en relación, además de con éstos compuestos guanidínicos, con los productos empleados para la diálisis peritoneal o hemodiálisis (357). En un 20 % de los casos pueden detectarse factores tóxicos que presentan un efecto inhibitor selectivo sobre la enzima transketolasa, lo que acarrea un aumento de la sensibilidad de estos hematies a la oxidación, su desnaturalización "in vivo", con aumento de la viscosidad sanguínea y finalmente, descenso de la deformabilidad eritrocitaria (357).

Es rara la asociación de anemia hemolítica severa e insuficiencia renal crónica, aunque pueden verse crisis hemolíticas desencadenadas por las sustancias contaminantes del agua empleada para las diálisis. También la anemia microangiopática es hallazgo poco frecuente en la insuficiencia renal crónica, aunque puede observarse en fases de exacerbación de la insuficiencia renal, tras rápida instauración de hipertensión arterial maligna (264, 356). En estos casos, la hemolisis puede sospecharse por el exámen de la sangre periférica que demuestra la presencia de esferocitos y fragmentos de hematies (células burr), aunque en menor proporción que en pacientes con fracaso renal agudo. Los reticulocitos pueden estar aumentados, aunque debido a la pobreza de la médula ósea y a su escasa capacidad de regeneración, éstos enfermos, a igualdad de hemolisis, muestran cifras

mas bajas de reticulocitos que otros pacientes con diferentes tipos de anemia hemolítica (358).

La hemólisis se hace evidente cuando la cifra de urea asciende por encima de 140 mg/100 ml (264).

En este trabajo, hemos seleccionado 10 pacientes con IRC terminal. La insuficiencia renal crónica es secundaria en cinco casos a glomerulonefritis, en dos a pielonefritis, dos presentan poliquistosis renal y finalmente, en los dos últimos, el diagnóstico es de tuberculosis renal.

En ocho, el cuadro morfológico está presidido por la hipertensión arterial y la sintomatología derivada de ella, y por el empeoramiento brusco de la función renal. En dos casos, existe fiebre con piuria e infección urinaria. Estos pacientes fueron diagnosticados años antes de tuberculosis renal.

La anemia es un dato común a todos ellos (cifra media de Hb de 6.9 ± 1.8 g/100 ml), con numerosos hematies crenados y, en menor número, células burr. En los pacientes 6ª, 8ª y 9ª, el hallazgo de estas últimas células es singularmente marcado.

Existe reticulocitosis moderada ($x \pm SD: 5.5 \pm 3.1 \%$) con cifras extremas de 2.7 - 13.2 %.

En los enfermos urémicos es muy frecuente la aparición de complicaciones hemorrágicas, fundamentalmente mucosas, a nivel del tracto gastrointestinal. El estudio de coagulación en nuestros pacientes demuestra trombopenia en seis, aunque en todos superior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$.

El paciente nº 1 muestra afectación clara de todos los parámetros de coagulación con factor V del 12 % y PDF de 70 μ g/ml. Este paciente es portador de una insuficiencia renal crónica y una hepatitis viral aguda, antígeno Australia positivo. Todos los parámetros, salvo el fibrinógeno, hablan en favor de un consumo factorial.

En conjunto, el parámetro generalmente mas afectado es el tiempo de trombina (6 casos), le sigue el descenso del factor V (5 casos), el alargamiento del tiempo de cefalina Kaolin (3 casos) y de la protrombina (2 casos). El fibrinógeno se encuentra elevado en todos los pacientes y los PDF son positivos en 6 de los 10 casos en que se han realizado. Estos datos coinciden con los hallazgos descritos en la literatura en la IRC terminal, en la que se detectan con mas frecuencia elevación de la tasa de fibrinógeno, aumento de PDF séricos y alargamiento del tiempo de trombina (359). Existe asimismo trombopatía urémica. El aumento de PDF séricos se acompaña en ocasiones de aumento de PDF urinarios, lo que parece estar en relación con el depósito, renal o extrarenal, de fibrina. El aumento de fibrinógeno, unido al incremento de factor XIII, factor VIII y de los monómeros de fibrina, condiciona un estado de hipercoagulabilidad que explicaría la frecuente aparición en estos pacientes de accidentes tromboembólicos (359).

Aunque la presencia de anemia hemolítica microangiopática es una eventualidad rara en los pacientes con insuficiencia renal crónica, en ocasiones, este mecanismo, generalmente asociado a otros factores, puede jugar un papel en la etiopatogenia compleja de la anemia que padecen estos enfermos.

Como se deduce de todo lo anteriormente expuesto, numerosas enfermedades pueden ser causa condicionante de la microangiopatía hemolítica, o bien asociarse a ella. Cada vez es mas frecuente la presencia de hemolisis en el seno de enfermedades en las cuales se va a producir depósito de fibrina en los capilares del torrente circulatorio o lesiones del endotelio con estrechamiento de los vasos por los cuales el hematíe tiene que circular.

Cada vez se diagnostican mas cuadros de microangiopatía hemolítica y por ende, mas síndromes del tipo de SUH y PTT, porque se van conociendo mas y mejor las enfermedades o causas predisponentes y porque se piensa mas en su existencia.

La anemia hemolítica asociada viene a complicar la enfermedad previamente existente, produciendo graves síntomas e incluso afectación renal secundaria.

3.- PATRON EXPERIMENTAL

A).- Microangiopatía experimental "in vitro"

Como hemos visto en los apartados anteriores, hemos tratado de producir "in vitro" un tipo de anemia hemolítica mecánica, haciendo pasar hematies controles por una serie de obstáculos, con el intento de que al chocar los eritrocitos contra la superficie extraña se rompieran y así producir una lesión morfológica similar a la encontrada en la clínica humana.

Tanto en la hipertensión maligna, carcinomatosis generalizada, poliarteritis, etc, como en la P.T.T. y S.U.H. Se encuentra fragmentación anómala de los hematies, y ya desde hace muchos años se piensa que estas lesiones se producen al chocar los hematies a grandes presiones sobre vasos lesionados o superficies rugosas, por las que tienen que circular (31, 32).

El hecho de que la anemia microangiopática sea una anemia extracorpuscular y no intrínseca del hematie, se confirma con los trabajos de Ho y Kass (22) en conejos a los que les inyectan endotoxina de *Salmonella typhi*. En estos animales se produce un acortamiento de la vida media eritrocitaria, mientras que si estos hematies se inyectan a conejos normales, la supervivencia es mucho mayor. Estos hallazgos sugieren que no es el hematie en sí, si no las circunstancias que lo rodean las que causan su hemolisis.

La membrana del hematie está formada por una serie de proteínas, lípidos y carbohidratos que le permiten una gran elasticidad y por lo tanto una marcada capacidad de deformabilidad (360). Si las propiedades viscoelásticas de la membrana y su contenido en hemoglobina son norma-

les, así como si se mantiene constante la relación superficie del hematie /volumen del mismo, su poder de deformabilidad le permite circular por vasos estrechos sin perder su integridad. Ahora bien, si la corriente por la cual circula la sangre es elevada y además se encuentra en su camino con una obstrucción mas o menos rugosa, el hematie choca, detiene su curso y recibe el impacto de los otros elementos que circulan detrás de él, y como consecuencia de todos estos hechos se fragmenta (31). Por lo tanto, en la anemia hemolítica microangiopática, los dos factores esenciales para que se produzca la rotura del hematie, son por una parte, una rápida corriente y por otra la obstrucción del trayecto de los vasos por el cual tiene que circular (74).

Nosotros nos hemos propuesto conseguir las mismas alteraciones, pasando hematies controles a través de bolas de vidrio, calentándolos a diferentes temperaturas, pasándolos por redes de fibrina y finalmente con la combinación de dos de estos métodos. Vamos a ir pasando revista a cada uno de ellos analizando las dificultades encontradas con cada técnica y la interpretación de las mismas.

1).- Fragmentación de los hematies como consecuencia de su paso a través de bolas de vidrio.

En un primer momento efectuamos cinco pases de una jeringa a otra a través de las bolas de vidrio. Al realizar y teñir las extensiones de sangre periférica y no obtener ninguna lesión de los hematies, nos planteamos el aumentar el nº de veces que intercambiábamos la sangre de una jeringa a otra y así, a partir de este momento realizamos la

prueba 5, 10, 20 y 30 veces consecutivas.

Otro hecho que también observamos enseguida, es que si la sangre pasaba lentamente, a razón de 5 cm/segundo, tampoco obteníamos lesiones evidentes de los hematies, ni hemolisis del plasma. Por ello, procedimos a aumentar la velocidad a que la sangre era impulsada de una jeringa a otra a 10-15 cm por segundo, y esto es lógico si admitimos, como hemos comentado anteriormente, que un factor esencial para la rotura del hematie, en la microangiopatía hemolítica, es la circulación rápida de la sangre (33).

Por otra parte, con esta velocidad constante, cronometrando el tiempo que tarda en pasar la sangre de una jeringa a otra, y verificando el mismo número de pases en todos los controles, se ha tratado de establecer una unificación del método para que los resultados sean mas reproducibles.

Con el paso de hematies a través de bolas de vidrio, apenas si se observan alteraciones morfológicas de los mismos, incluso después de 20 ó 30 pases. El nº de hematies lesionados oscila entre el 1 al 3 %. La alteración morfológica encontrada es el hematie crenado o triangular (fig.nº8). En contraste con la parquedad de anomalías morfológicas se observa una franca elevación de la hemoglobina libre en plasma, cuando la prueba se realiza a 15 cm/segundo. Si la fuerza que se aplica a la jeringa es pequeña, la hemoglobina libre en el plasma se sitúa dentro de límites normales. Cuando la prueba se realiza con hematies concentrados los resultados son similares a los obtenidos con sangre total. Estos hallazgos parecen indicar que cuando un hematie se lesiona por el choque contra las bolas de vidrio, no se rompe en pequeños

fragmentos, ya que el número de esquistocitos es escaso, sino que por el contrario se produce su hemolisis total con salida de hemoglobina desde el interior del hematíe al plasma. Este parece ser el mecanismo de destrucción del hematíe como consecuencia de lesiones químicas, cambios de osmolaridad o trauma físico (31). En el caso de las bolas de vidrio, la lesión del hematíe parece estar mas en relación con la forma de la bolita y por lo tanto de su trauma físico, que con la naturaleza y composición de la misma (32).

2).- Lesiones de los hematíes tras exposición al calor.

Basándonos en que en pacientes con quemaduras extensas podían verse fragmentos de hematíes, en cierto modo similares a los de la microangiopatía hemolítica, se realiza el experimento calentando hematíes humanos normales a 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, y 100°C.

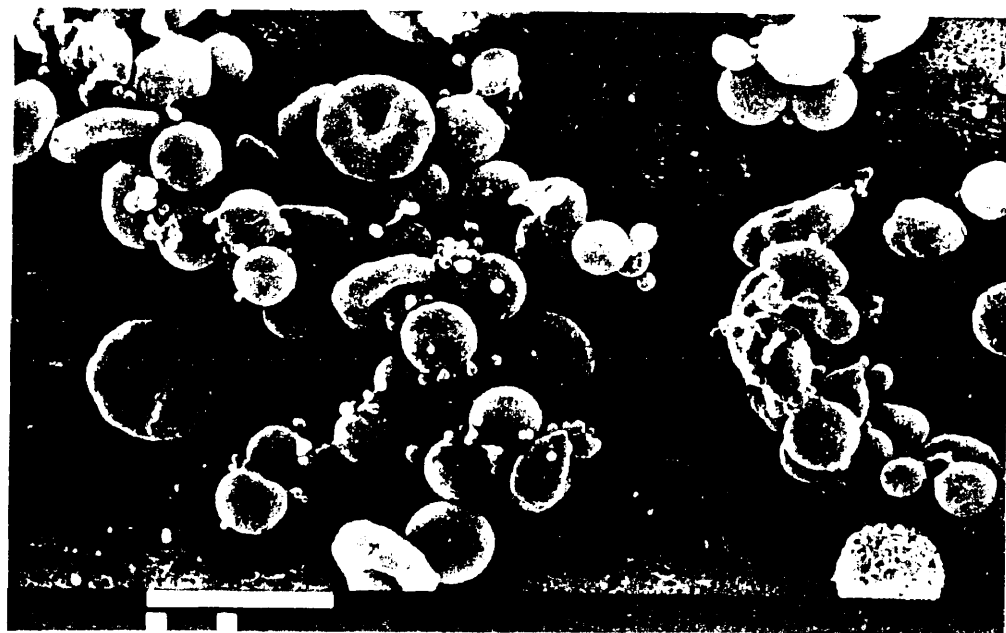
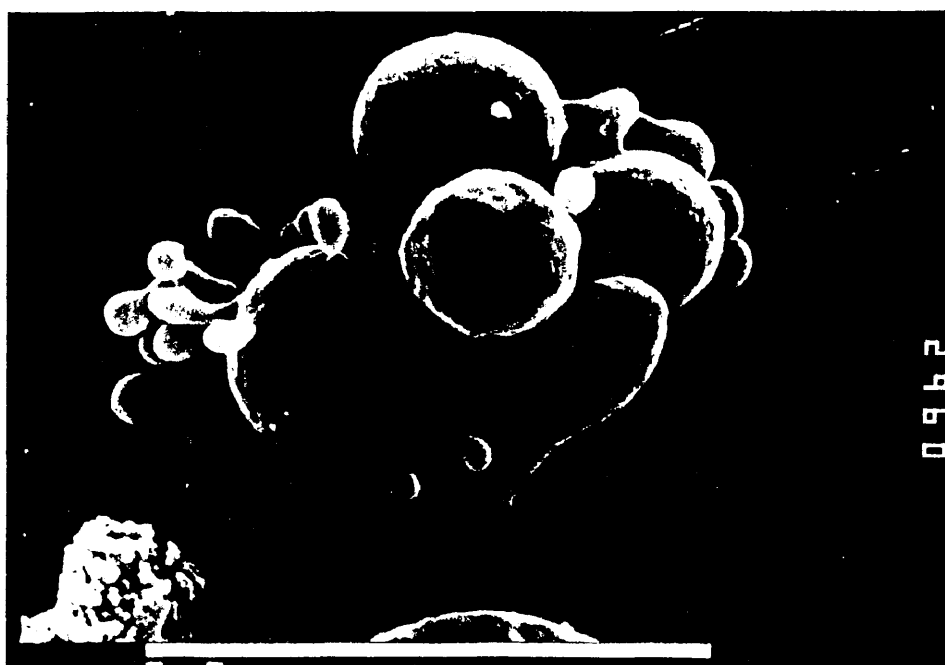
Con el calor, los hematíes se tornan lábiles, se fragmentan y transforman en microesferocitos. La fragilidad osmótica y mecánica aumenta progresivamente de acuerdo con la elevación de la temperatura y el tiempo de exposición. Estos cambios son irreversibles y como se desprende de nuestros resultados, independientes de que se realicen con sangre total, concentrados de hematíes o hematíes lavados y ajustados a una determinada concentración, con solución salina fisiológica.

Técnicamente la realización de la prueba no plantea problemas con sangre total calentada a 40°C, 50°C ó 60°C, ni tampoco con hematíes lavados a 50°C ó 70°C. Sin embargo, las extensiones son de mala calidad, o incluso, imposibles de hacer cuando se calientan hematíes

concentrados a temperaturas superiores a 60°C.

A 40°C no existen lesiones de los hematies cuando los tiempos de exposición son bajos de 5, 10 ó 20 minutos. Con tiempos de calentamiento superiores, comienzan a observarse discretas lesiones, consistentes principalmente en microesferocitos, aislados hematies crenados y algunos fragmentos redondeados (Fig. n° 9).

Sin embargo, estas lesiones se hacen mas nítidas cuando se calientan los hematies a 50°C. Los eritrocitos normales se convierten en esferas cuando se someten a temperaturas que oscilant entre 49°C a 51°C (361). Tal es el caso de nuestros 10 controles en que prácticamente desde los 5 primeros minutos se observan intensas alteraciones morfológicas de los hematies. Aparecen microesferocitos, que a diferencia de los esferocitos típicos de la esferocitosis hereditaria, o de la anemia hemolítica autoinmune, son de mucho menor tamaño, generalmente de $1-3\mu^3$. Se observan además gran número de filamentos o prolongaciones de aspecto redondeado y sin espículas. Estos filamentos suelen terminar en pequeños esferocitos de 1μ de diámetro o incluso de menor tamaño (esquistocitos-esferocitos). Existen asimismo micropoiquilocitos (Fig. n° 10). Otros autores refieren similares resultados (361). Con el objeto de poder observar dichas alteraciones al microscopio electrónico, las células calentadas 15 minutos a 50°C se han fijado inmediatamente después de calentar en un volumen igual de glutaraldehído al 1 % en buffer fosfato salino a pH 7.4. La morfología de los eritrocitos se examina mediante microscopio electrónico de barrido. En las microfotografías n°s. 38 y 39 podemos visualizar nítidamente la aparición de numerosos microesferocitos que confirman



Figs. n^{os}. 38 y 39

Bemates calentados 15 minutos a 50°C. Microscopio electrónico de barrido. Numerosos microesferocitos.

los hallazgos obtenidos con el microscopio ordinario.

A 60°C el eritrocito se hace gigante, semeja un globo a tensión y alrededor de él se observan numerosos esquistocitos-esferocitos de pequeño tamaño y siempre de aspecto redondeado y sin bordes rugosos (Figs.nºs. 11 y 37).

A partir de los 60°C la destrucción de los hematies es masiva. Con hematies lavados y resuspendidos en solución isotónica, las alteraciones morfológicas son idénticas a las obtenidas con sangre total, lo que demuestra que la destrucción de los hematies se produce alrededor de 50°C, independientemente que se encuentren en suspensión de plasma, buffer o rodeados por otros hematies. Estos hallazgos han sido asimismo comprobados por otros autores (361, 362), tanto al microscopio ordinario como con el microscopio electrónico de barrido. Sin embargo, existen una serie de diferencias entre estos hematies calentados y la microangiopatía hemolítica que se observa en la clínica humana. En esta última, la morfología eritrocitaria se caracteriza por la anormal distorsión de los hematies, con presencia de formas en casco, esferocitos, células triangulares y células burr. Estas últimas son células muy microcíticas de 4 a 5 micras, de aspecto generalmente triangular y con varias espículas muy profundas en una de sus caras. Deben el nombre, designado por la escuela inglesa de Dacie (1, 31, 32, 33, 34, 74), a su semejanza con una planta, cuyas hojas presentan las mismas irregularidades. En contraste, como ya hemos comentado anteriormente, la fragmentación producida por el calor da lugar a un tipo de hematies redondeados y, aunque pueden aparecer crenados, nunca la espiculación es tan intensa.

Pero no sólo "in vitro", sin también "in vivo" es posible observar estos esfero-esquistocitos tras la exposición al calor. "In vivo" aparecen tras quemaduras severas en las cuales existe mas de un 15 % de afectación de la superficie corporal. Durante las primeras 24-48 horas de la quemadura se manifiesta anemia hemolítica intravascular que se asocia con esferocitos y fragmentos de hematíes (360). La severidad de la hemólisis está en relación con el grado y extensión de la superficie quemada. También se han descrito anemias hemolíticas producidas por la infusión de hematíes calentados.

El calor altera las propiedades físico-químicas de la membrana de los hematíes. Estos cambios se producen por la agregación de la espectrina, dejando zonas del citoesqueleto libres de la misma, por donde posteriormente el hematíe se fragmenta.

En la anemia hemolítica congénita, denominada piropoiquilocitosis (361), existe una espectrina anómala, mas sensible a la acción del calor, que se agrega a 45°C, en vez de a 49°C como los hematíes normales. La espectrina normal está formada por una determinada proporción de dímeros y tetrameros en perfecto equilibrio entre sí (363). En la piropoiquilicitosis, la espectrina, probablemente por un trastorno molecular de la misma contiene mayor número de dímeros que de tetrameros. Este desbalance entre el nº de unos y de otros, condiciona la inestabilidad del citoesqueleto de la membrana, con aumento de la susceptibilidad al calor y fragmentación de la célula, cuando se calienta a 45°C.

Los tetrameros de la espectrina forman puentes de unión con la actina. Cuando existe una disminución de estos tetrameros, los puentes

de unión disminuyen; de ahí la inestabilidad de la membrana. (364)

En nuestros controles normales, la hemolisis que se observa es intensa, como lo demuestran las cifras de hemoglobina libre en plasma. A 40°C, a pesar de las escasas alteraciones morfológicas detectadas, la cifra de hemoglobinemia se encuentra discretamente elevada. Es probable que otros factores pueden jugar algún papel en la producción de Hb libre en plasma, como es el derivado del manejo de la sangre, al calentar, centrifugar, etc.

Las cifras de hemoglobinemia se incrementan considerablemente a 50°C y 60°C, llegando incluso a 60°C a destruirse gramos de hemoglobina (Fig. n° 40).

El potasio, que es normal en los 5 controles a 40°C, también se eleva notablemente cuando se calientan los hematies a 50°C y 60°C, reflejando la masiva destrucción de los mismos, con salida de potasio intracelular al plasma (Fig. n° 41).

Las cifras de sodio no se modifican.

Todos estos datos hacen patente el grado de hemolisis tan intenso que se produce por el calor. En embargo, en ningún momento aparece la espiculación típica de la microangiopatía hemolítica.

En la terminología eritrocitaria, aún en el momento actual, existe una gran confusión, sobretodo en lo que se refiere a los esquistocitos o fragmentos de hematies. Los términos de célula burr, spur, acantocito, crenado, espiculado, hematie en caso, célula triangular, etc, muchas veces se emplean de una manera sinónima confundiendo la mayoría

Hb EN PLASMA EN SANGRE TOTAL CALENTADA

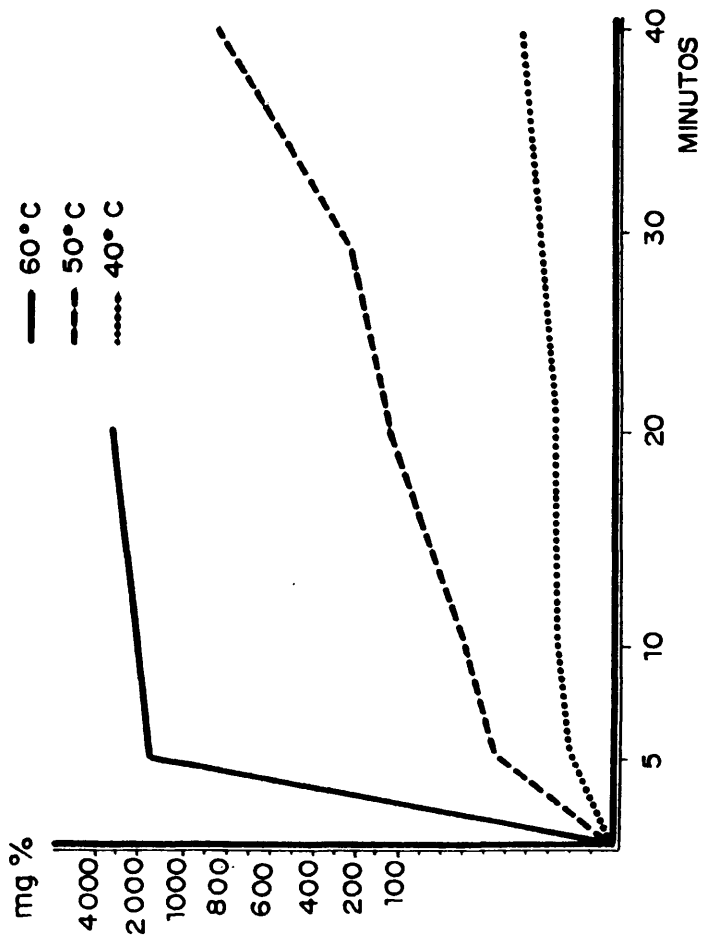


FIG. No 40

POTASIO EN PLASMA EN SANGRE TOTAL CALENTADA

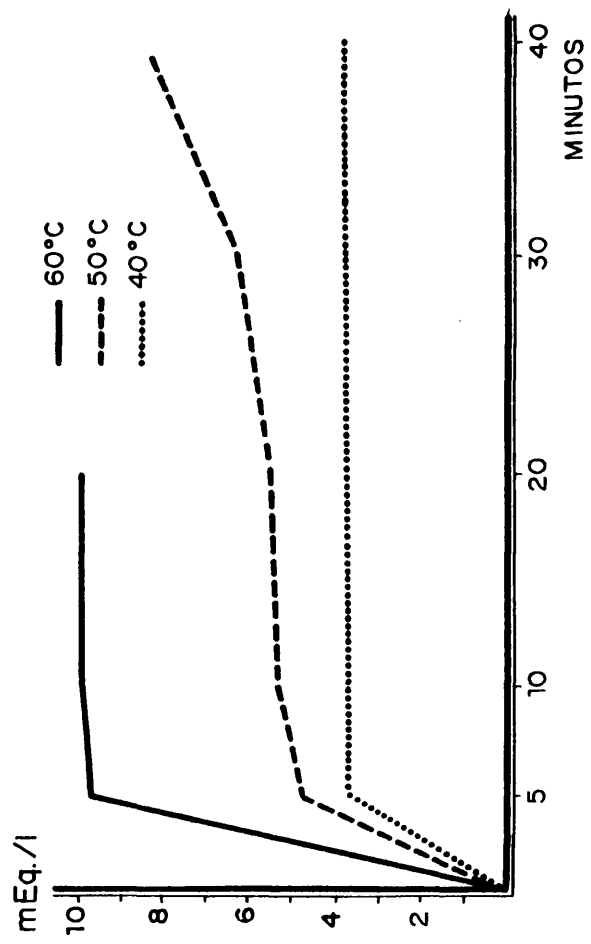


FIG. No 41

de las veces al lector (365, 366, 367, 368).

La descripción morfológica eritrocitaria en el insulto térmico, produce esferocitos y fragmentos de hematies sin espículas. Nosotros en este trabajo efectuamos toda una serie de experimentos calentando hematies a diferentes temperaturas y con diferentes tiempos de exposición y vemos claramente como los fragmentos de la anemia hemolítica, por el calor, son completamente diferentes a la célula burr.

Tampoco las células spur, acantocitos o crenados, son superponibles a las células de la microangiopatía hemolítica. Estas tres, son muy similares entre sí y corresponden a hematies uniformemente espiculados (acanto significa espícula en griego) y que aparecen en las hepatopatías crónicas, abetalipoproteinemia y uremia respectivamente (75, 360, 369). En la microangiopatía hemolítica, se observan células burr o pequeños fragmentos de hematies con uno o mas grandes espículas en uno de sus bordes, hematies triangulares que como su nombre indica tienen forma de triángulo, esferocitos y células en casco o hematies triangulares con escotadura central y dos espículas laterales que semejan un caso de soldado (1).

Aunque nosotros en la clínica humana no hemos tenido oportunidad de observar pacientes con quemaduras, también en ellos, cabe la posibilidad de una auténtica microangiopatía, que puede estar en relación con la alteración vascular de la superficie quemada, o con la existencia de CID, con depósito de fibrina (370) y posterior choque de los hematies contra ella. No existe duda de que la plasticidad de la membrana eritrocitaria interviene también en la rotura del hematie, ofreciendo mayor o menor resistencia al golpe (32). La membrana de

los hematies lesionados por el calor se altera profundamente, con lo cual, éstos hematies pueden hacerse mas susceptibles a la rotura cuando chocan contra la superficie rugosa de la pared quemada o con depósitos de fibrina.

3).- Paso de hematies a través de redes de fibrina.

En este experimento, las bolas de vidrio han sido recubiertas con redes de fibrina.

Posiblemente de las pruebas realizadas "in vitro", es ésta la que mas semejanzas guarda con las lesiones de la microangiopatía hemolítica humana. Las alteraciones morfológicas de los hematies son perfectamente superponibles a las del síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica o hipertensión maligna.

Con el objeto de que no pudiera atribuirse a las plaquetas un papel en la producción de estas lesiones y eliminar por lo tanto, los agregados plaquetarios, la prueba se ha realizado con plasma pobre en plaquetas.

Si la fuerza aplicada a la jeringa es suave, no se producen alteraciones morfológicas de los hematies. Por lo tanto, es necesario aumentar el flujo para que se produzca fragmentación. A lo largo de toda la prueba, la fuerza ha sido de 10-15 cm/segundo.

En un principio la prueba se realiza pasando 5 veces la sangre de una jeringa a otra, pero posteriormente este recambio se amplia a 30 veces. En el primer caso, aunque se observan alteraciones morfológicas de los hematíes, estas alteraciones son mínimas, en comparación

con el segundo procedimiento.

La producción y aspecto de los fragmentos eritrocitarios depende en primer lugar del punto en el cuál la célula que circula por los vasos o por los tubos de polietileno, choca contra el obstáculo y por otro, de la zona en donde la membrana se rompe. Si el choque es central, la membrana se rompe por la mitad y da lugar a dos pequeños fragmentos iguales, denominados microesferocitos. Si por el contrario, el choque se produce en un extremo de la célula, se origina un fragmento, con su hemoglobina correspondiente. El resto de la membrana consigue cerrar la zona lesionada y es de este modo, como se produce un hematíe con bordes o espículas irregulares, célula burr o un hematíe en casco. Sin embargo, si se pierde mas membrana que hemoglobina, la célula se convierte en un microesferocito. Es decir, la forma del fragmento dependerá del punto por el que choca el hematíe, del lugar en donde se rompe la membrana, de la distribución dentro de estos fragmentos de la hemoglobina o de la membrana y, de si estos fragmentos se espiculan o no (32).

Este mecanismo de producción es totalmente diferente del que se observa en la prueba producida con bolas de vidrio, en donde la rotura del hematíe es completa, con hemólisis total. Aquí la hemólisis que se produce es mucho menor, con cantidades moderadas de hemoglobina en plasma, sin embargo, las lesiones morfológicas son mucho mas evidentes. Un gran número de hematíes muestran anomalías morfológicas que consisten fundamentalmente en hematíes triangulares, esferocitos, fragmentos espiculados y células burr. (Fig. nº 13).

La lesión también depende del rápido flujo a través del circuito

de polietileno, del choque de los hematies contra las bolas de vidrio recubiertas de las redes de fibrina. y naturalmente de la resistencia que oponga la membrana a la rotura. (33).

En los capilares, se calcula que la fuerza de la corriente es aproximadamente de 1-3 cm/seg, mientras que en las arteriolas y arterias este flujo puede llegar a ser de 100 cm/seg. Para la producción de fragmentación "in vitro" se requiere por lo menos una fuerza de 10 cm/seg. Estos datos han hecho sugerir a algunos autores (31) que la lesión "in vivo" debe de producirse mas bién en las arteriolas de pequeño calibre, que en los capilares.

Otros factores que posiblemente "in vivo" influyen sobre el mecanismo de producción de la microangiopatía hemolítica son, el aumento del flujo cardiaco, como se observa en el estado circulatorio hiperquinético, y la menor resistencia de la membrana del hematie, como teóricamente puede suceder con los hematies viejos o con eritrocitos lesionados previamente por otros mecanismos como uremia o determinados tipos de toxinas. (24). La hemoglobina libre en plasma después de realizar 30 pases se encuentra moderadamente elevada ($\bar{x} \pm SD$ 257, 9 \pm 42) pero nunca a cifras tan altas como las que se producen con el insulto térmico, o tras pasar hematies a través de bolas de vidrio.

En el momento actual, que existe una gran controversia acerca del papel que puede jugar la C.I.D. en el desencadenamiento o en el mantenimiento de entidades tales como síndrome urémico hemolítico, o púrpura trombótica trombocitopénica, estos hallazgos nos parecen de trascendental importancia, ya que nos ponen claramente de manifiesto como las redes de fibrina pueden lesionar directamente a los hematies y producir

una lesión morfológica "in vitro" similar a la que se observa "in vivo" en estos síndromes.

Tanto en el síndrome de C.I.D. como en el SUH o PTT, se encuentran depósitos de fibrina en arterias de pequeño calibre, arteriolas y capilares, localizados en el riñón en el síndrome urémico-hemolítico o diseminadas por todo el organismo en las otras dos.

Los resultados que hemos obtenido haciendo pasar hematíes por redes de fibrina, nos permiten afirmar de que no hay duda de que el depósito de fibrina "in vitro" altera la morfología eritrocitaria, lo cual muy bien puede indicar de como "in vivo" el depósito de fibrina localizado (88) o generalizado (26, 158, 191) puede ser la causa de microangiopatía hemolítica en el SUH y PTT, de lo cual se deduce que algún papel tiene que jugar el síndrome de coagulación intravascular diseminado en estas enfermedades.

4).- Calentamiento de hematíes pasándolos a continuación por bolas de vidrio.

Como anteriormente comentábamos los resultados obtenidos con esta prueba son superponibles a los conseguidos con cada método por separado. Las lesiones morfológicas de los hematíes son mínimas, y consisten como hemos visto en el capítulo de resultados, en aislados esferocitos, hematíes crenados o fragmentos de hematíes.

La hemoglobina libre en plasma se eleva considerablemente de un modo paralelo a lo que sucede en la prueba realizada, haciendo pasar hematíes por bolas de vidrio.

Creemos que esta prueba no añade hallazgos adicionales a la del apartado nº 1.

5).- Calentamiento de los hematies mas paso a través de redes de fibrina.

La acción previa del calor sobre los hematies, potencia las lesiones morfológicas de los mismos. Normalmente los hematies a 40°C, todavía no se alteran. Nosotros dentro de todo el grupo de controles y también dentro de algunos tipos de anemias, no encontramos variaciones con respecto a las referencias de la literatura (361) sobre la temperatura a la cual comienzan las lesiones de la membrana eritrocitaria (49°C). Sólomente en pacientes, que no es de interés comentar en este momento, con anemia refractaria simple, hemos encontrado lesiones del hematie, cuando estos se calientan a 40°C, apareciendo ya con tiempos de exposición de 15 minutos y aumentando progresivamente a los 20 y 30 minutos.

Volviendo a la prueba que nos ocupa, es difícil de comprender porqué al calentar previamente los hematies a 40°C, 15 minutos, se potencian las lesiones de los mismos. Es probable que el calor lesione la membrana del hematie, de un modo no detectable por los métodos habituales, y que esta membrana, se haga mas vulnerable al choque contra las superficies rugosas. Como hemos visto en el apartado de resultados, el número de fragmentos y células espiculadas, es mayor.

B.- Microangiopatía experimental "in vivo"

Lote A.

En los tres conejos del lote A se les inyectan hematies marcados con Cr51 con la intención de medir la vida media normal de los eritrocitos del conejo, previos a la producción de microangiopatía hemolítica.

Por ser técnicamente mas fácil, la inyección de los hematies marcados con Cr51, se realiza en el corazón. Posteriormente se va extrayendo sangre diariamente durante los 3 primeros días y posteriormente a días alternos. En los 3 conejos, se obtiene una vida media con dos poblaciones de hematies, una rápida y otra con un T 1/2 mucho mas alargado. Como los resultados no se ajustan con los descritos por otros autores (22), repetimos de nuevo el experimento con otro lote de 3 conejos.

La interpretación de estos falsos resultados sugiere que la inyección de los hematies marcados con Cr51 en el interior del corazón no fué del todo lo correcta que debiera y, es muy posible, la distribución de los mismos por el pericardio o tejidos subyacentes. La existencia de estas curvas bifásicas puede explicarse bien por una pronta hemolisis y destrucción de los hematies normales, o bien por una lenta absorción del isótopo, con posterior entrada al torrente circulatorio de los hematies marcados.

A partir de estos estudios, nunca se volvió a inyectar ningún preparado intracardiaco a los conejos, aunque sí les extrajo sangre en alguna ocasión.

Lote B.

En los conejos del lote B, se comienza de nuevo el experimento, esta vez inyectando los hematies marcados lentamente en la vena marginal del lóbulo de la oreja. La sangre se extrae a días alternos durante 7 días consecutivos. El T $1/2$ de los 3 conejos estudiados es de 14, 12 y 15 días respectivamente y coincide plenamente con los resultados obtenidos por otros autores (22).

A continuación, a dos de ellos se les inyecta trombina. No obstante, el estudio no se prosigue, de una parte, debido al mal estado de las venas marginales del lóbulo de la oreja, y por otra, por el n° de días necesario para medir la vida media eritrocitaria con posible muerte del animal, mucho antes de poder concluir el experimento. Otra objeción posible a la repetición de la vida media con Cr51 puede ser la necesidad de eliminar de los órganos de depósito (SRE de hígado y bazo) los restos de Cr51, antes de comenzar un nuevo estudio isotópico.

Todos estos hechos nos hicieron abandonar la idea de continuar por este camino como vía para la detección de hemolisis.

Lote C.

En este lote, se realizan dos controles para el estudio de resistencia globular osmótica, valorándose paralelamente los parámetros basales de valor hematocrito, reticulocitos, morfología eritrocitaria, urea y Lacticodehidrogenasa séricas. Este lote sólo se utiliza para pruebas control. En la figura n° 15 se representa en trazos con-

tínuos, la fragilidad osmótica de los hematies del conejo y, en la zona rayada, el área normal en humanos. Si se comparan ambos, observamos que no existen diferencias significativas entre el comienzo de la lisis, lisis total o fragilidad corpuscular media, aunque las curvas del conejo se encuentran en la zona derecha del área normal en humanos.

Lote D.

Una larga serie de sustancias pueden activar la coagulación dentro de los vasos. La trombina es una potente sustancia proteolítica que actuando sobre el fibrinógeno le degrada, rompiendo los puentes arginil-glicina y convirtiéndole en fibrina. La trombina actúa sobre la porción N-terminal de las cadenas α y β , produciendo los péptidos A y B, con la formación final de una red estable de fibrina. (371).

La inyección de trombina, en el torrente circulatorio, induce la formación de trombos de fibrina en los vasos. Por ello, hemos elegido trombina con el objeto de producir depósito de fibrina intravascular, con oclusión de arteriolas y capilares (349) y posible producción de microangiopatía hemolítica (20).

Técnicamente, sin duda, la dificultad mayor que encontramos, es la extracción de sangre e inyección de trombina en el conejo. Una buena medida para dilatar las venas de la oreja consiste, una vez lavada la misma, en frotar suavemente el lóbulo de la oreja con un algodón empapado en xilol. De este modo conseguimos extraer en ocasiones, cantidades no despreciables de sangre, dado el volumen sanguíneo total del animal.

A todos los conejos se les realizan estudios basales de valor hematocrito, reticulocitos, morfología eritrocitaria, lacticodehidrogenasa sérica, urea y, en 3 de ellos, estudio de coagulación.

Las cifras medias de valor hematocrito ($42,7 \% \pm 3.6$), reticulocitos ($2.5 \% \pm 0.4$), urea ($14 \text{ mg}/100 \text{ ml} \pm 3.02$) y Lacticodehidrogenasa sérica ($192 \text{ mU}/\text{ml} \pm 13.9$), coinciden con las descripciones previas (372).

Las cifras medias basales de plaquetas, tiempo de recalcificación, tiempo de cefalina-Kaolin, tiempo de protrombina, factor V, tiempo de trombina y fibrinógeno, se expresan en la tabla nº 40 y como podemos observar, si éstos factores se comparan con los valores humanos, existe en el conejo un aumento de la cifra de plaquetas y un moderado acortamiento de los tiempos de cefalina Kolin, recalcificación y protrombina en relación con las cifras medias controles humanas. El fibrinógeno en nuestros casos, es comparativamente similar al del hombre, aunque puede presentar una amplia gama de variaciones (20).

En el conejo nº 9, comenzamos con la primera inyección de trombina. Se le inyectan 50 U. disueltas en 1 ml. de solución salina fisiológica. Casi instantáneamente se produce la muerte del animal. En la necropsia se observan trombos masivos de fibrina en las arterias pulmonares, que se encuentran totalmente ocluidas. Estos trombos, están formados por hematies y algunos leucocitos.

En el conejo siguiente (nº10), las 50 U. de trombina, se disuelven en 2 ml. de solución salina fisiológica y la perfusión se realiza

lentamente a la velocidad de 5 U/Kg. de peso y minuto, es decir, las 50 U. de trombina pasan en 4 minutos, controlando el tiempo con un cronómetro. Asimismo, la muerte sobreviene en unos pocos minutos. La inyección se sigue de dificultad respiratoria, convulsiones y muerte.

En vista de éstos resultados, en el conejo nº 11, se inyectan sólomente 25 U. de trombina disueltas en 1 ml. de solución salina fisiológica, con una velocidad de inyección de 4 U/Kg. de peso y minuto (pasan en 2.5 minutos). después de un periodo de reposo, el animal presenta dificultad respiratoria y fallece aproximadamente a la 1/2 hora de la infusión de trombina. El animal muestra trombos diseminados en pulmones, con oclusión casi completa de las arterias pulmonares.

Naturalmente, estos hechos demuestran que la infusión de trombina rápida o a una alta concentración, producen la muerte brusca del animal por trombosis de los vasos pulmonares. Estas mismas conclusiones son asimismo comunicadas por otros autores (20, 349).

Posteriormente en los restantes conejos del lote, se inyectan como máximo 25 U. de trombina, por dosis, disueltos en 2-3 ml. de SSF, pasando lentamente en unos 2-3 minutos, con lo cual nunca la cantidad inyectada excede 3 U/Kg. peso y minuto, con una media de 20 U/Kg. peso/minuto.

En los conejos nºs. 12 y 13, se les inyecta trombina 2 días consecutivos y en los nºs. 14 y 15, durante 3 días, según se expresa en la tabla nº 4.

Si se analizan y comparan los datos previos de valor hematocrito y reticulocitos con los que se observan tras la inyección de trombina, vemos una caída del valor hematocrito y una franca elevación de la cifra reticulocitaria. El valor hematocrito por sí sólo no puede ser indicativo de anemia hemolítica, ya que un factor que puede jugar un papel nada despreciable, en la producción de la anemia, es la cantidad de sangre extraída al animal, con posible anemia posthemorrágica.

A las 24 horas, la caída del valor hematocrito es leve . de $38 \% \pm 5.9$, haciéndose mas ostensible a las 48 horas ($31.3 \% \pm 1.3$). Sin embargo, el ascenso de la cifra reticulocitaria es muy similar, tanto a las 24 horas ($14.32 \% \pm 5.78$) como a las 48 horas ($14.6 \% \pm 2.18$).

También las cifras de urea y Lacticodehidrogenasa sérica se encuentran elevadas con relación a las cifras basales. En el conejo n° 15, el suero se encuentra muy hemolizado, hecho que en parte puede deberse a la técnica de extracción, observándose un valor de lacticodehidrogenasa sérica de 1.900mU./ml. Estos hallazgos, de elevación de urea y LDH, nos ponen de manifiesto la posible existencia de lesión renal y hemolisis intravascular.

Las curvas de fragilidad osmótica como vemos en la figura n° 15 no presentan diferencias significativas antes y después de la inyección de trombina. Estos datos son similares a los encontrados en la clínica humana. No vemos generalmente en nuestros enfermos con microangiopatía hemolítica, cambios evidentes de la fragilidad osmótica.

La morfología eritrocitaria se altera profundamente viéndose hematies crenados, espiculados, células burr y esferocitos (Fig. nº 13). Estas lesiones hablan en favor del choque de los hematies contra el endotelio de los vasos recubiertos de fibrina, con rotura posterior de la membrana, salida de hemoglobina y fragmentación de los hematies, sugiriendo toda esta concatenación de hechos, hemolisis intravascular (20). Es un dato conocido que la CID, con el depósito de fibrina en los vasos, puede producir fragmentación de los hematies (25, 30, 354).

En el estudio de coagulación se observa descenso de la cifra de plaquetas, aproximadamente a la mitad de lo normal, junto con un discreto alargamiento del tiempo de recalcificación y del tiempo de trombina. Posiblemente el dato mas significativo, es el incremento del fibrinógeno a cifras incluso mas del doble de lo normal.

Algunos autores han encontrado niveles muy bajos hasta hacerse indetectables de fibrinógeno en conejos tras la inyección de trombina (20). Hemos de señalar que en estos estudios, la dosis total de trombina administrada es muy alta, disuelta en 60 ml y pasando en goteo continuo durante 120 minutos. Se van realizando determinaciones de fibrinógeno desde el punto cero hasta los 320 minutos (unas 5 horas). A los 20 minutos de la infusión, ya comienza a observarse caída de fibrinógeno y plaquetas. A los 100-120 minutos, la cuantía de fibrinógeno es de cero y se mantiene en dichos niveles hasta los 250 minutos en que comienza a ascender.

En nuestro trabajo realizamos los estudios de coagulación a las 24 horas de la segunda inyección de trombina, y no en los primeros mi-

nutos. Es muy probable que en nuestra experiencia suceda lo mismo que describe McKay (349), cuando a los conejos se les inyecta endotoxina de *Scherichia coli*. Inmediatamente después de la inyección de endotoxina, se produce una caída del fibrinógeno, que remonta al doble de lo normal a las 24 horas de la inyección, repitiéndose de nuevo la deplección y ascenso tras la segunda inyección de endotoxina. Nosotros hemos determinado el fibrinógeno 48 horas después de la primera inyección de trombina y 24 después de la segunda, encontrando cifras muy elevadas de fibrinógeno en dos de los animales y , moderadas, en otros dos.

Lote E.

Tratando de medir la hemolisis intravascular y dada la dificultad de poder cuantificar el acortamiento de la vida media eritrocitaria, por el número de días necesario para calcular el $T_{1/2}$, se intenta realizar el experimento marcando hematies con Cr51 y midiendo posteriormente la radiactividad del plasma. La existencia de Cr51 en el plasma, presupone salida del isótopo desde el hematie al exterior, lo cual es indicativo de hemolisis intravascular (21).

Otro parámetro que traduce fielmente la rotura del hematie en el torrente circulatorio, es la dosificación de hemoglobina libre en plasma. Sin embargo, nosotros, no hemos valorado este parámetro en el conejo, debido a que puede producirse hemoglobinemia en mayor o menor grado, dependiendo de la meticulosidad en la extracción de sangre.

En el manejo de estos animales, es relativamente frecuente la he-

molisis producida por dificultad en la extracción de sangre.

A los conejos n^{os}. 16, 17, 18 y 19, previa realización de las pruebas basales, se les inyecta trombina y a las 25 horas de la primera inyección de trombina (1 hora después de la segunda inyección de trombina) se les reinyecta, en el lóbulo de la oreja, los hematies marcados con Cr51 (ver figura n^o 2).

También en los conejos de este lote, se produce una caída del valor hematocrito que es mas ostensible a las 48 horas, con reticulocitosis, aumento de urea y LDH séricas.

Si estos valores se comparan con los del lote anterior, observamos que la caída del valor hematocrito es similar al grupo anterior, tanto a 24 como 48 horas. No puede decirse lo mismo con la cifra de reticulocitos que tanto a las 24 horas (14.32 ± 5.78) como a las 48 horas (14.6 ± 2.18) es superior en los conejos del lote D que en E (24 horas 8.42 ± 4.99 y 48 horas 11.3 ± 2.26). Asimismo la urea y LDH sérica son algo mas elevadas en el lote D.

Las lesiones morfológicas de los hematies son similares en ambos grupos. El conejo en donde el n^o de alteraciones es mayor, corresponde al 17, en el cual junto con la primera dosis de trombina, se le inyecta ácido aminocaproico.

No existen diferencias significativas entre los estudios de coagulación de los dos lotes. En ambos se observa caída de la cifra de plaquetas y ascenso de fibrinógeno.

El conejo nº 19 fallece a las 29 horas de la primera inyección de trombina y, sólomente se le determinan las pruebas basales y parámetros a las 24 horas de la primera inyección. No se modifican los reticulocitos y apenas si se altera la morfología eritrocítica. La urea y LDH sérica se elevan moderamente. Este conejo se excluye del estudio isotópico ya que sólomente puede determinarse la toma basal a los 10 minutos de la inyección con hematies marcados con Cr51. La dosis total de trombina inyectada es de 43, 70 U. A pesar de la escasez de alteraciones y de la parquedad de datos de hemolisis se encuentran aislados trombos de fibrina en los capilares glomerulares del riñón.

En el conejo nº 17 junto con la primera inyección de trombina y en la otra oreja, se le inyectan 800 mg de ac. epsilonaminocaproico. Experimentalmente se ha comprobado que tanto la inyección de tromboplastina, trombina o endotoxina (20, 26, 303, 349), en conejos o ratas, es capaz de producir trombos de fibrina en el torrente circulatorio. La lesión viene determinada por la rapidez de la inyección, y por otra serie de hechos como son el bloqueo del sistema reticuloendotelial (SRE) o de la fibrinolisis. La fibrinolisis se encarga de destruir grandes masas de fibrina, mientras que el sistema reticuloendotelial se encarga de fagocitar las sustancias procoagulantes y resto de los factores de coagulación circulantes en la sangre. Por ello, el bloqueo de la fibrinolisis del sistema reticuloendotelial conlleva un aumento del número de trombos por falta de lisis de los mismos, o por aumento de sustancias procoagulantes (349).

Con el objeto de potenciar la acción de la trombina bloqueando la respuesta fibrinolítica, es por lo que al conejo nº 17 del lote, se le

inyecta epsilonaminocaproico. El conejo fallece a las 74 horas de la primera inyección de trombina y a las 49 horas de la reinyección de hematies marcados con Cr51. En el estudio de coagulación existe un aumento moderado de fibrinógeno, caída de plaquetas y una lisis de las euglobulinas (von Kaulla) de mas de 120 minutos. Las alteraciones morfológicas de los hematies son mas manifiestas que en el resto de los conejos con hematies crenados, esferocitos, hematies espiculados y células burr.

En el riñón se observan gran cantidad de trombos de fibrina y plaquetas en mas del 50 % de los glomérulos. (Fig. nº 24)

El objetivo primordial del estudio de este lote de conejos, es medir la radiactividad del plasma en los animales tratados con trombina tras la inyección de hematies marcados con Cr51. Como podemos ver en la figura nº 17 , a las 6 horas de la reinyección de hematies marcados, se observa un incremento notable de la radiactividad que va disminuyendo paulatinamente a las 24 y 48 horas. Si estas curvas se comparan con la de los 3 conejos controles, a los cuales no se les inyecta trombina, se observa como en estos, la máxima radiactividad se refleja a los 10 minutos de inyectar los hematies marcados, disminuyendo posteriormente a lo largo del experimento. Estos hallazgos unidos a los otros parámetros, ponen claramente de manifiesto, tal como describen Brain y Hourihane (21), la existencia de hemolisis intravascular como consecuencia de la infusión de trombina. En el conejo nº 18 no pudo realizarse la toma de las 72 horas por muerte del animal.

A pesar de que en el experimento del lote D se han empleado cantidades mas bajas de trombina, que en el lote siguiente, la alteración

de los parámetros cuantificados , no es menor, como tampoco son menores las lesiones de los glomérulos renales. Por lo tanto, no parece existir una estrecha correlación entre la cantidad de trombina inyectada y las lesiones glomerulares. Es probable que la acción del SRE o de la fibrinólisis puedan explicar el diferente comportamiento de uno u otro grupo.

Lote F.

La endotoxina produce en los animales de experimentación, trombos en los vasos de pequeño calibre (373). El efecto trombótico de la endotoxina se resume en lo que se conoce como reacción de Schwartzman generalizada. Cuando a un animal de experimentación se le inyecta una dosis no letal de endotoxina de E. coli, B proteus, PS auriginosa, etc, aparece una reacción inflamatorio-trombótica compuesta por acúmulos leucocitarios y trombos de plaquetas y fibrina. Si a las 24 horas se le practica una nueva inyección de endotoxina, se provoca la reacción de Schwartzman generalizada, con trombos diseminados en hígado, pulmones, bazo y fundamentalmente, en riñones (349). Si el animal sobrevive mas de 8 horas, puede encontrarse necrosis cortical bilateral (Fig. n^o 42).

La primera inyección prepara el camino para la segunda, que es la que provoca la reacción generalizada. Sin embargo, el estudio anatómo-patológico demuestra que también en la primera se originan lesiones vasculares, objetivándose masas de plaquetas y leucocitos y, posteriormente, trombos de fibrina en vasos del pulmón, hígado y bazo. Sin embargo, estas lesiones son pasajeras y de poca importancia.

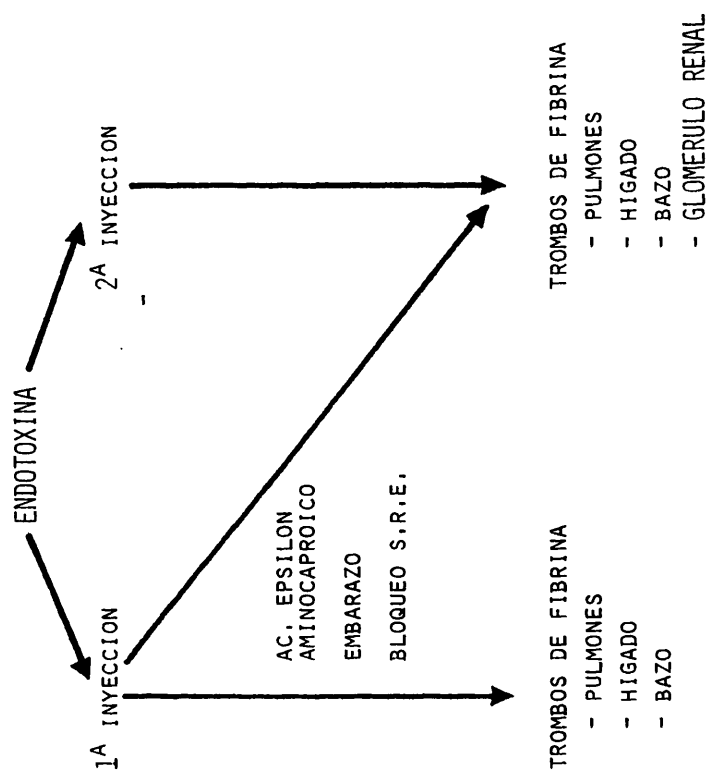


FIG. No 42

Si la segunda inyección de endotoxina se realiza en presencia de bloqueo de SRE, el episodio es mucho mas explosivo con múltiples trombos de fibrina y plaquetas (370). E incluso, si se bloquea previamente el SRE o la fibrinólisis, basta una sola inyección para producir la reacción. El ac. aminocaproico, el thorotrast, el azul trypan o incluso, el embarazo, pueden inhibir la fibrinólisis, con lo cual potencian la reacción de Schwartzman generalizada. (Fig. nº 42)

La endotoxina puede desencadenar y activar la cascada de la coagulación utilizando una serie de mediadores sobre los que puede actuar separada o conjuntamente (370, 373, 374), y así se conoce a) que puede activar el factor XII, o factor Hageman, directamente o a través de la activación previa de quininas y complemento, b) que actúa sobre las plaquetas induciendo la agregación de las mismas y, c) interviene directamente sobre los monómeros de fibrina, produciendo microtrombos.

A los 2 últimos conejos del lote nºs. 23 y 24, se les inyectan dos dosis de endotoxina de *Escherichia coli*, con un intervalo de 24 h. El nº 23 fallece a las 31 horas de la primera inyección de endotoxina. El nº 24 se sacrifica a las 24 horas de la segunda inyección de endotoxina. En el estudio anatomopatológico se observan múltiples trombos en los capilares glomerulares que afectan a la mayor parte de los mismos y que se localizan en ambos riñones. Con el microscopio electrónico se observa que estos trombos están formados por fibrina, plaquetas y aislados leucocitos (Figs. nºs. 26, 27, 28 y 29).

La segunda inyección de endotoxina de *E. coli* en nuestros conejos, produce un cuadro superponible al síndrome conocido como coagulación intravascular diseminado, en el cual, se producen múltiples trom-

bos diseminados por el organismo, con áreas posteriores de necrosis que conducen al animal a la muerte (370).

Como hemos visto, la coagulación puede desencadenarse de una manera directa, cuando al animal se le inyecta trombina (Lotes D y E) o bien, por mecanismos indirectos como la endotoxina (Lote F). Tanto con uno como con otro, hemos conseguido inducir la formación de trombos de fibrina en los capilares glomerulares.

En el síndrome urémico hemolítico, la patogenia de la enfermedad es desconocida, aunque también se observan trombos de fibrina en arteriolas y capilares del riñón que parecen ser los responsables de la insuficiencia renal y microangiopatía hemolítica. Las similitudes entre el fenómeno de Schwartzman generalizado en animales y el SUH, es tan grande que ha hecho pensar a algunos que éste último sería la expresión humana del fenómeno experimental en animales (157).

Como se deduce de nuestras experiencias, hemos conseguido producir trombos de fibrina en los capilares glomerulares, tras la infusión endovenosa de trombina en los conejos n.ºs. 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 con producción de microangiopatía hemolítica. Del mismo modo hemos logrado también producir depósitos de fibrina y agregados de plaquetas en los conejos n.ºs. 23 y 24, tras la inyección de endotoxina de *Escherichia coli*, lo que objetivamos tanto con el microscopio ordinario como con el electrónico. Asimismo, trombos de fibrina intramurales y depósitos de plaquetas intravasculares, han sido consignadas por otros autores cuando al animal de experimentación se le inyecta trombina o endotoxina (349, 375), lesiones que son similares a las encontradas en el SUH y PTT por otros autores (83, 282, 376).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- La anemia hemolítica microangiopática es relativamente frecuente en la clínica médica. De 118 anemias hemolíticas vistas en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico en los 10 últimos años, se encuentran 26 pacientes con microangiopatía hemolítica, en el seno de síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, carcinomatosis generalizada, postparto, lupus eritematoso diseminado, sepsis por gérmenes gram negativos, hipertensión arterial maligna y colitis ulcerosa.
- 2.- Se confirma que en el síndrome urémico hemolítico, la anemia hemolítica microangiopática y la insuficiencia renal aguda, son condiciones indispensables para el diagnóstico.
- 3.- En los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), a diferencia de las agudas, la anemia hemolítica microangiopática es una rara eventualidad. En este trabajo se han encontrado 10 casos con IRC en estadio terminal, con discreta reticulocitosis y moderadas alteraciones morfológicas eritrocitarias sugestivas de microangiopatía hemolítica.
- 4.- Experimentalmente "in vitro", haciendo pasar hematíes por redes de fibrina, se producen lesiones de los hematíes similares a las encontradas en la microangiopatía hemolítica humana.

- 5.- El choque de hematies contra bolas de vidrio no produce lesiones de los hematies superponibles a las halladas en la microangiopatía hemolítica humana, si bien la rotura del hematie es completa con incremento de hemoglobina libre en plasma.
- 6.- La injuria térmica no produce microangiopatía hemolítica. La temperatura a la que los hematies se rompen es a 50°C, con formación de micropoiquiloesquistocitos de aspecto redondeado y aumento de hemoglobina libre en plasma.
- 7.- Estudios experimentales en el conejo, demuestran que la infusión de trombina endovenosa produce trombos de fibrina en los capilares glomerulares y microangiopatía hemolítica.
- 8.- La infusión de endotoxina intravenosa en el conejo induce la formación de trombos de fibrina y plaquetas en los capilares glomerulares, hallazgo que se confirma en el estudio con el microscopio electrónico de transmisión.
- 9.- En el momento actual, en el que se pone en tela de juicio a la coagulación intravascular diseminada como responsable del síndrome urémico hemolítico y de la púrpura trombótica trombocitopénica, estos hallazgos experimentales claramente demuestran que, al menos, en algunas situaciones, el depósito de fibrina puede desencadenar el cuadro.
- 10.- La administración de heparina estará indicada cuando se demuestre un síndrome de coagulación intravascular diseminada, tanto clínico como analítico.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- BRAIN MC, DACIE, J.V. y HOURIHANE DO'B.: Microangiopathic haemolytic anaemia: The possible role of vascular lesions in pathogenesis. Br. J. Haematol. 8, 358, 1962
- 2.- SCHWARTZ, S.O. y MOTTO, S.A.: The diagnostic significance of burr red blood cells. Am. J. Med. Sci. 218, 563, 1949
- 3.- ADELSON, E. y STEFANINI, M.: Studies on platelets. VI Demonstration and characterization of a heterologous (Forssman) platelet agglutinin Blood 7, 700, 1952
- 4.- DACIE, J.V., MOLLISON, P.L., RICHARDSON, N., SELWYN, J.G. y SHAPIRO, L.: Atypical congenital haemolytic anaemia. Quart. J. Med. 22, 79, 1953
- 5.- MONROE, W.M. y STRAUSS, A.F.: Intravascular hemolysis. A morphologic study of schizocytes in thrombotic purpura and other diseases. Sth. Med. J. 46, 837, 1953
- 6.- ADELSON, E., HEITZMAN, E.J. y FENNESSEY, J.F.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura. Arch. Intern. Med. 94, 42, 1954
- 7.- DACIE, J.V.: The haemolytic anaemias. Congenital and Acquired. First edition, pag. 191. J.A. Churchill Ltd. London, 1954

- 8.- GASSER, C., GAUTIER, E., STECK, A., SIEBENMANN, R.E. y OECHSLIN, R.:
Hämolytisch-urämische syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen
bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz, med. Wschr.
85, 905, 1955
- 9.- AHERNE, W.A.: The burr red cells and azotaemia. J. Clin. Pathol.
10, 252, 1957
- 10.- MARMONT, A., BELLOTTI, R. y AZZENA, D.: Le cosiddette 'emazie a
bardana' (burr cells) nella diagnostica delle anemie tossiemoli-
tiche con particolare riguardo alla anemia uremica. Minerva Med.
(Torino). 50, 1843, 1959
- 11.- ALLISON, A.C.: Acute haemolytic anaemia with distorsion and frag-
mentation of erythrocytes in children. Br. J. Haematol. 3, 1, 1957
- 12.- ROBERTSON, S.E.J.: Acute haemolytic anaemia associated with acute
glomerulonephritis in infancy. Med. J. Aust. ii, 686, 1957
- 13.- LOCK, S.P. y DORMANDY, K.M.: Red-cell fragmentation syndrome: A
condition of multiple aetiology?. Lancet i, 1020, 1961
- 14.- KISTNER, R.W. y ASSALI, N.S.: Acute intravascular hemolysis and
lower nephron nephrosis complicating eclampsia. Ann. Intern. Med.
33, 221, 1950

- 15.- BAKER, W.S. Jr, BAKER, J.P., LUSSY, W.J., BANCROFT, C.E., CLAIBORNE, H.A. y LEHMAN, J.J.: Acute intravascular hemolysis, lower nephron nephrosis and acute anterior pituitary necrosis complicating a case of severe pre-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 66, 842, 1953
- 16.- PRITCHARD, J.A., WEISMAN, R. Jr., RATNOFF, O.D. y VOSBURGH, G.J.: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. J. Lab. Clin. Med. 42, 929, 1953
- 17.- PRITCHARD, J.A., WEISMAN, R. Jr., RATNOFF, O.D. V. y VOSBURGH, G.J.: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N. Engl. J. Med. 250, 89, 1954
- 18.- SEFTEL, H.C. y METZ, J.: Haemolytic anaemia thrombocytopenia and uremia in eclampsia S. Afr. Med. J. 31, 1037, 1957
- 19.- BRAIN, M.C. y BECK, E.A.: Relationship of intravascular coagulation and intravascular hemolysis. Clin. Res. 13, 268, 1965
- 20.- BRAIN, M.C., ESTERLY, J.R. y BECK, E.A.: Intravascular haemolysis with experimentally produced vascular thrombi. Br. J. Haematol. 13, 868, 1967
- 21.- BRAIN, M.C. y HOURIHANE, D. O'B.: Microangiopathic haemolytic anaemia. The occurrence of hemolysis in experimentally produced vascular disease. Br. J. Haematol. 13, 135, 1967

- 22.- HO, M. y KASS, E.H.: Hemolytic anemia in rabbits following injection of bacterial endotoxin. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 97, 505, 1958
- 23.- REGOECZI, E., RUBENBERG, M.L. y BRAIN, M.C.: Intravascular haemolysis and disseminated intravascular coagulation. Lancet i, 601, 1967
- 24.- RUBENBERG, M.L., BULL, B.S., REGOECZI, E., DACIE, J.V. y BRAIN, M.C.: Experimental production of microangiopathic haemolytic Anaemia in vivo. Lancet. 2, 1121, 1967
- 25.- RUBENBERG, M.L., REGOECZI, E., BULL, B.S., DACIE, J.V. y BRAIN, M.C.: Microangiopathic Haemolytic anaemia. The experimental production of haemolysis and red-cell fragmentation by desfibrination in vivo. Br. J. Haematol. 14, 627, 1968
- 26.- MC KAY, D.G. y SHAPIRO, S.S.: Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. I. In-vivo (generalized Schwartzman reaction). J. Exp. Med. 107, 353, 1958
- 27.- LANZKOWSKY, P., y Mc CRORY, W.: Disseminated intravascular coagulation as a possible factor in the pathogenesis of thrombotic microangiopathy (hemolytic-uremic syndrome). J. Pediat. 70, 460, 1967
- 28.- PARKER, J.C. y BARRETT II, D.A.: Microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia related to penicillin drugs. Arch.Intern.Med. 127, 474, 1971

- 29.- BRAIN, M.C.: Microangiopathic Haemolytic Anaemia (MHA). Br. J. Haematol. 23, supp. 45, 1972
- 30.- BAKER, L.R.I., RUBENBERG, M.L., DACIE, J.V. y BRAIN, M.C.: Fibrinogen catabolism in microangiopathic Haemolytic anaemia. Br. J. Haematol. 14, 617, 1968
- 31.- BULL, B.S., RUBENBERG, M.L., DACIE, J.V. y BRAIN, M.C.: Red-blood-cell fragmentation in microangiopathic haemolytic anaemia: in vitro studies. Lancet. ii, 1123, 1967
- 32.- BULL, B.S., RUBENBERG, M.L., DACIE, J.V. y BRAIN, M.C.: Microangiopathic haemolytic anaemia: Mechanism of red-cell fragmentation: in vitro studies. Br.J.Haematol. 14, 643, 1968
- 33.- BULL, B.S. y BRAIN, M.C.: Experimental models of microangiopathic haemolytic anaemia. Proc. Roy. Soc. Med. 61, 1134, 1968
- 34.- BULL, B.S. y KUHN, I.N.: The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). Blood 35, 104, 1970
- 35.- VAN O.S., W.A.A.A., HART, H.C., PLOEM, J.E., KOTEN, J.W. y JANSEN, J.J.: Puerperale eclampsie met sterke hemolyse en hemorragische diathese. Ned. T. Geneesk, 109, 170, 1965
- 36.- BERGE, J.: Microangiopathic haemolytic anaemia in pregnancy. S. Afr. J. Obstet. Gynaecol. 613, 58, 1968

- 37.- LEE, T.T. y HARRY, D.S.: A case of fulminating hypertension during pregnancy complicated by haemolysis and cerebral haemorrhage. J. Obstet. Gynaecol. Br. 76, 563, 1969
- 38.- BOUNAR, J., Mc NICHOL, G.P. y DOUGLAS, A.S.: Coagulation and Fibrinolytic systems in preeclampsia and eclampsia. Br. Med. J. 2, 12, 1971
- 39.- PROPP, R.P. y SCHARFMAN, W.B.: Hemangioma-Thrombocytopenia syndrome associated with microangiopathic hemolytic anemia. Blood, 28, 623, 1966
- 40.- INCESMAN, S. y TANGUN^{II}, Y.: Chronic defibrination syndrome due to a giant hemangioma associated with microangiopathic hemolytic anemia. Am. J. Med. 46, 997, 1969
- 41.- LANDAW, S.A.: Hemolytic anaemia as a complication of carcinoma. Case report and review of the literature. J. Mount Sinai Hosp. N.Y. 31, 167, 1964
- 42.- STRATFORD, E.C. y TANAKA, K.R.: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of a case and biochemical studies. Arch. Intern. Med. 116, 346, 1965
- 43.- JOSEPH, R.R., DAY, H.J., SHERWIN, R.M. y SCHWARTZ, H.G.: Microangiopathic hemolytic anaemia associated with consumption coagulopathy in a patient with disseminated carcinoma. Scand. J. Haematol. 4, 271, 1967

- 44.- LEHTINEN, M.: Microangiopathic hemolytic Anemia associated with Disseminated carcinoma of the stomach. Duodenum (Helsinki), 83, 22, 1967
- 45.- LYNCH, E.C., BAKKEN, C.L., CASEY, T.H. y ALTREY, C.L. Jr.: Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. Gastroenterology, 52, 88, 1967
- 46.- LECHNER, K., REGELE, H., WALDHAUS, W. y KAROBATH, C.: Consumption coagulopathy in metastatic carcinoma of the prostate. Acta Haematol. Basel. 40, 95, 1968
- 47.- SELIGSOHN, U., WEBER, H., YORAN, C., HOROWITZ, A. y RAMOT, B.: Microangiopathic hemolytic anemia and desfibrination syndrome in metastatic carcinoma of stomach. Israel. J. Med. Sci. 4, 69, 1968
- 48.- BOULARD, C., FABRE, J., BIERMÉ, R., PRIS, J., GOLDBERGER, E., y DELSON, G.: Anémie hémolytique microangiopatique et coagulation intravasculaire disséminée au cours des cancers métastatiques. Presse. Med. 79, 1347, 1971
- 49.- LOHRMANN, H.P., ADAM, W., HEYNER, B. y KUBANEK, B.: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. Ann. Intern. Med. 79, 368, 1973

- 50.- LICHTMAN, M.A., HOYER, L.W. y SEARS, D.A.: Erythrocyte deformation and hemolytic anemia coincident with the microvascular disease of rejecting renal homotransplants. Am. J. Med. Sci. 256, 239, 1968
- 51.- HUTTON, M.M., PRENTICE, C.R.M., ALLISON, M.E.M., DUGUID, W.P., KENNEDY, A.C., STRUTHERS, N.W. y McNICHOL, G.P.: Renal homotransplant rejection associated with microangiopathic haemolytic anaemia. Br. Med. J. iii, 87, 1970
- 52.- PETERSEN, O.V. y OLSEN, T.J.: Late renaltransplant failure due to the hemolytic uremic syndrome. Acta Med. Scand. 189, 377, 1971
- 53.- MAGALHAES, R.I., BRAUN, W.E., STRAFTON, R.A., HOFFMAN, G.C., CHAINNOFF, J.R., OSBORNE, G. y DEODHAR, S.D.: Microangiopathic hemolytic anemia in renal allotransplantation. Am. J. Med. 58, 862, 1975
- 54.- MOE, P.J.: Letterer-Siwe's disease (acute disseminated histiocytosis x) disseminated I-V coagulation and haemolytic uremic syndrome (Letter). Pediatrics. 48, 491, 1971
- 55.- LEHTINEN, M., LEHTINEN, E. y NIKKILA, E.A.: Microangiopathic hemolytic anaemia in ulcerative colitis. Report of a case. Scand. J. Gastroent. 3, 417, 1968

- 56.- CONLEY, C.L., LAMBIRD, P.A. y BIESECKER, J.L.: Microangiopathic hemolytic anaemia with recovery after removal of a huge leiomyoblastoma. Johns Hopkins Med. J. 126, 51, 1970
- 57.- ALPERT, L.I. y BENISCH, B.: Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiopathic hemolytic anemia. Report of four cases. Am. J. Med. 48, 624, 1970
- 58.- DONALD, D. y DAWSON, A.A.: Microangiopathic haemolytic anaemia associated with malignant haemangio-endothelioma. J. Clin. Pathol. 24, 456, 1971
- 59.- CAPELLI, J.P., WERSON, L.G. y ERSLEV, A.V.: Malignant hypertension and red cell fragmentation syndrome. Report of a case. Ann. Intern. Med. 64, 128, 1966
- 60.- BAKER, L.R.I., SEVITT, L.H. y WROUG, O.M.: Vascular lesions in malignant hypertension (Letter). Lancet ii, 593, 1969
- 61.- LINTON, A.L., GAVRAS, H., GLEADLE, R.I., HUTCHISON, H.E., LAWSON, D.E., LEVER, A.F., MACADAM, R.F., McNICHOL, G.P. y ROBERTSON, J.I. S.: Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension. Lancet i, 1277, 1969
- 62.- VENKATACHALAM M.A., JONES, D.B. y NELSON, D.A.: Microangiopathic hemolytic anemia in rats with malignant hypertension. Blood 32, 276, 1968

- 63.- Mc KAY, D.G., WITAKER, A.N. y CRUSE, V.: Studies of catecholamine. Shock II. An experimental model of microangiopathic hemolysis. Am. J. Pathol. 56, 177, 1969
- 64.- SAYED, H.M., DACIE, J.V., HANDLEY, D.A., LEWIS, S.M., y CLELAND, W.P. Haemolytic anaemia of mechanical origin after open heart surgery. Thorax 16, 356, 1961
- 65.- VINER, E.D. y TROST, J.W.: Hemolytic anemia due to a defective Teflon Aortic valve Prothesis. Ann. Intern. Med. 63, 295, 1965
66. MARSH, G.W.: Intravascular haemolytic anaemia after aortic valve replacement. Lancet 2, 986, 1964
- 67.- STEVENSON, T.D. y BAKER, H.J.: Haemolytic Anaemia following insertion of Starr-Edwards valve prothesis. Lancet 2, 982, 1964
- 68.- REYNOLDS, R.D., COLTMAN, C.A. y BELLER, B.M.: Iron treatment in sideropenic intravascular hemolysis due to insufficiency of Starr-Edwards valve Prothesis. Ann. Intern. Med. 66, 659, 1967
- 69.- KASTOR, J.A., AKBARIAN, M. y BUCKLEY, M.J.: Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertation of Starr-Edwards aortic and mitral valves. J. Thorac. Cardio. Surg. 56, 279, 1968
- 70.- DUPONT, B. y WENNEVOLD, A.: Mechanical hemolytic anemia in unoperated aortic valve disease. Acta Med. Scand. 184, 353, 1968

- 71.- MARSH, G.W. y LEWIS, S.M.: Cardiac Haemolytic anaemia. Semi.
Haematol. 6, 133, 1969
- 72.- WESTPHAL, R.G. y AZEM, E.A.: Macroangiopathic hemolytic anemia
due to congenital cardiac anomalies. JAMA 216, 1477, 1971
- 73.- MYHRE, E. y DALE, J.: Haemolysis in mitral valvular disease and
mitral ball valve prothesis. Acta Med. Scand. 189, 547, 1971
- 74.- BRAIN, M.C.: Destruction of red cells by the vasculature and the
reticuloendothelial system. En "Hematology of infancy and childhood"
Ed. Nathan D.G. y Oski F.A. Second Edition, pag. 433. W.B. Saunders
Company. Philadelphia. 1981
- 75.- GRAHN, E.P., DIETZ, A.A., STEFANI, S.S. y DONNELLY, W.J.: Burr cells,
Hemolytic Anemia and cirrhosis. Am. J. Med. 45, 78, 1968
- 76.- FISON, T.N.: Acute glomerulonephritis in infancy. Arch. Dis. Child.
31, 101, 1956
- 77.- GRIFFITHS, J. y IRVING, K.G.: A haemolytic-uraemic syndrome in in-
fancy. Arch. Dis. Child. 36, 500, 1961
- 78.- JAVETT, S.N. y SENIOR, B.: Syndrome of hemolysis thrombopenia and
nephropathy in infancy. Pediatrics. 29, 209, 1962

- 79.- BARNARD, P.J. y KINBEL, M.: The haemolytic uraemic syndrome of infancy and childhood. A report of eleven cases. Cent. Afr. J. Med. 11, 31, 1965
- 80.- FIELD, C.M.B. y KENNEDY, C.C.: The haemolytic uraemic syndrome. A report of two cases. Ulster Med. J. 34, 13, 1965
- 81.- PIEL, C.F. y PHIBBS, R.H.: The ~~haemolytic~~ hemolytic-uremic syndrome. Pediatr. Clin. North. Am. 13, 295, 1966
- 82.- HINTON, P. y KOCK, B.: Hemolytic uremic syndrome: report of two cases. Canad. Med. Ass. J. 98, 819, 1968
- 83.- VITSKY, B.H., SUZUKI, Y., STRAUSS, L. y CHURG, J.: The hemolytic-uremic syndrome. Am. J. Pathol. 57, 627, 1969
- 84.- LAMVIK, J.O.: Acute glomerulonephritis with hemolytic anaemia in infants. Report of 3 fatal cases. Pediatrics 29, 224, 1962
- 85.- GIANANTONIO, C.A., VITACCO, M., MENDILAHARZU, F., MENDILAHARZU, M. y RUTTY, A.: Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients. J. Pediatr. 61, 660, 1962
- 86.- GIANANTONIO, C.A., VITACCO, M., MENDILAHARZU, F., RUTTY, A. y MENDILAHARZU, J.: The hemolytic-uremic syndrome J. Pediatr. 64, 478, 1964

- 87.- GIANANTONIO, C.A., VITACCO, M., MENDILAHARZU, F. y GALLO, G.:
The hemolytic uremic syndrome. Renal status of 76 patients at
long term follow-up. J. Pediatr. 72, 757, 1968
- 88.- METZ, J.: Observations on the mechanism of the haematological
changes in the haemolytic uraemic syndrome of infancy. Br. J.
Haematol. 23, suppl. 53, 1972
- 89.- TUNE, B.M., LEAVITT, T.J. y GRIBBIE, T.J.: The hemolytic uremic
syndrome in California: A review of 28 non-heparinized cases with
long-term follow up J. Pediatr. 82, 304, 1973
- 90.- VAN WIERINGEN, P.M.V., MONNENS, L.A.H. y SCHRETTEN, E.D.A.M.:
Haemolytic - uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study
Arch. Dis. Child. 49, 432, 1974
- 91.- CHAN, J.C.M.: ELEFF, M.G. y CAMPBELL, R.A.: The hemolytic-uremic
syndrome in norelated adopted siblings . J. Pediatr. 75, 1050,
1969
- 92.- BERGSTEIN, J. y MICHAEL, A.: Hemolytic uremic syndrome in adult
sisters. Transplantation 17, 487, 1974
- 93.- TUNE, B.M., GROSHONG, T., PLUMER, L.B. y MENDOZA, S.A.: Hemolytic
uremic syndrome in siblings: a prospective study. J. Pediatr. 85,
682, 1974

- 94.- COURTECUISSÉ, V., DOMMERGUES, J.P., RIVRON, J. y CHAON, P.:
Syndrome hémolytique et urémique familial avec biopsie rénale
normale. Arch. Franç. Pédiatr. 32, 749, 1975
- 95.- KAPLAN, B.S., CHESNEY, R.W. y DRUMOND, K.N.: Hemolytic uremic
syndrome in families. N. Engl. J. Med. 292, 1090, 1975
- 96.- EDELSTEN, A.D. y TUCK, S.: Familial haemolytic-uraemic syndrome.
Arch. Dis. Child. 53, 255, 1978
- 97.- SIEGLER, R.L. y BOND, R.E.: Simultaneous microangiopathic hemo-
lytic anemia, thrombopenia and acute nephropathy in mother and
child. Am. J. Dis. Child. 134, 991, 1980
- 98.- FARR, M.J., ROBERTS, S., MORLEY, A.R., DEWAR, P.J., ROBERTS, D.F.
y ULDALL, P.R.: The haemolytic uremic syndrome. A family study.
Quart. J. Med. 44, 161, 1975
- 99.- GOLDSTEIN, M.H., CHUNG, J., STRAUSS, L. y GRIBETZ, D.: Hemolytic-
uremic syndrome. Nephron 23, 263, 1979
- 100.- HOGEWIND, B.L., BRUTEL DE LA RIVIERE, G., VAN ES LA y WELTKAMP,
J.J.: Familial occurrence of the haemolytic uraemic syndrome.
Acta Med. Scand. 207, 73, 1980

- 101.- CARRERAS, L., ROMERO, R., REQUESENS, C., GONZALEZ, M.T., ANDRES, E., GRIÑO, J.M. y BONET, J.: Síndrome urémico hemolítico. Rev. Clin. Esp. 160, 357, 1981
- 102.- CLARKSON, A.R., LAWRENCE, J.R., MEADOWS, R. y SEYMOUR, A.E.: The haemolytic uraemic syndrome in adults. Quart. J. Med. N.S. 39, 227, 1970
- 103.- ROSEN, S.M. y SCHEIN, P.S.: Hemolytic-uremic syndrome in an adult: light and electron microscopic observations. Am. J. Clin. Pathol. 54, 33, 1970
- 104.- SHAPIRO, CH.M., KANTER, A., LOPAS, H., RABINER, F.: Hemolytic-uremic syndrome in adults. JAMA, 213, 567, 1970
- 105.- FRANKLIN, W.A., SIMON, N.M., POTTER, E.W. y KRUMOSKY, F.A.: The hemolytic-uremic syndrome. Arch. Pathol. 94, 230, 1972
- 106.- BOLTON, W.K., CAVALLO, T. y LEWIS, L.J.: Renal cortical necrosis in a male adult. Documented recovery. Arch. Intern. Med. 133, 265, 1973.
- 107.- EDITORIAL.: Haemolytic uraemic syndrome of young women. Lancet i, 943, 1976
- 108.- LUKE, R.G.: Treatment of adult hemolytic uremic syndrome. J. Engl. J. Med. 293, 846, 1976

- 109.- KARLESBERG, R.P., LAECHER, J.W. y BARTECCHI, C.E.: Adult hemolytic-uremic syndrome. Arch. Intern. Med. 137, 1155, 1977
- 110.- MENDOZA, M., FERNANDEZ, J., GARCIA, M.A., MATEOS, J., CASTILLA, J., MONTES, R., FERNANDEZ-ANDRADE, C.: Síndrome urémico hemolítico en adultos. Presentación de 3 casos. Rev. Clin. Esp. 153, 127, 1979
- 111.- CHURG, J., KOFFLER, D., PARONETTO, F., RORAT, E. y BARNETT, R.N.: Hemolytic uremic syndrome as a cause of postpartum renal failure. Am. J. Obst. Gynecol. 108, 253, 1970
- 112.- PONTICELLI, C., IMBASCATTI, E., y TARANTINO, A.: Postpartum renal failure with microangiopathic haemolytic anaemia. Long term survival after anticoagulant therapy. Nephron 9, 27, 1972
- 113.- FILKELSTEIN, F.O., KASHAGARIAN, M. y HAYLETT, J.P.: Clinical spectrum of postpartum renal failure. Am. J. Med. 57, 649, 1974
- 114.- STRAUSS, R.G. y ALEXANDER, R.W.: Postpartum hemolytic uremic syndrome. Obstet. Gynecol. 47, 169, 1976
- 115.- GOMPERTS, E.D., SESSEL, L., DU PLESSIS, V. y HERSCH, C.: Recurrent post-partum haemolytic uraemic syndrome (Letter). Lancet, 1, 48, 1978
- 116.- SEGONDS, A., LOURADOUR, N., SUC, J.M. y ORFILLA, C.: Postpartum hemolytic uremic syndrome: a study of three cases with a review of the Literature. Clin. Nephrol. 12, 229, 1979

- 117.- SUC, J.M., SEGONDS, A., ORFILLA, C., DURAND, D., LOURADOUR, N.
y COUNILLON, F.: Microangiopatía trombótica post-partum. Minerva
Médica. 70, 2967, 1979
- 118.- ZACHERLE, B.J. y RICHARDSON, J.A.: Irreversible renal failure
secondary to hipertensión induced by oral contraceptives. Ann.
Intern. Med. 77, 83, 1972
- 119.- BROWN, C.B., CLARKSON, A.R., CAMERON, J.S., THOMSON, D. y OGG,
C.S.: Haemolytic uraemic syndrome in women taking oral contraceptives.
Lancet i, 1479, 1973
- 120.- ZECH, P., RIFLE, G., LINDNER, A., SASARD, J., BLANC-BRUNAT, N. y
TRAEGER, J.: Malignant hypertension with irreversible renal failure
due to oral contraceptives. Br. Med. J. 374, 326, 1975
- 121.- PAZ GARNELO, J.A.de.: Síndrome hemolítico-urémico. Bol. Cát.Pediatr.
Madrid, 12, 71, 1969
- 122.- LIEBERMAN, E.: Hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr. 80, 1, 1972
- 123.- GIANANTONIO, C.A., VITACCO, M., MENDILAHARZU, F., GALLO, G.E. y
SOJO, E.T.: The hemolytic uremic syndrome. Nephron 11, 174, 1973
- 124.- KAPLAN, B.S., THOMSON, P.D., de CHADAREVIAN, J.P.: The hemolytic
uremic syndrome. Pediatr. Clin. North. Am. 23, 761, 1976

- 125.- POSCHMANN, A. y FISCHER, K.: Síndrome urémico-hemolítico. Med. Klin. 180, 10, 1976. Edición española.
- 126.- MUSGRAVE, J.E., TALWALKAR, Y.B., PURI, H.C., CAMPBELL, R.A. y LOGGAN, B.: The hemolytic-uremic syndrome. A clinical review. Clin. Pediatr. (Phila), 17, 218, 1978
- 127.- SORRENTI, L.Y. y LEWY, P.R.: The hemolytic-uremic syndrome: Experience at a center in the mid west. Am. J. Dis. Child. 132, 59, 1978
- 128.- SHUMWAY, C.N. y TERPLAN, K.L.: Hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal disease in childhood. The hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Clin. North. Am. 2, 577, 1964
- 129.- PRESTON, F.E., MALIA, R.G., SWORN, M.J. y BLACKBURN, E.K.: Intra-vascular coagulation and E.Coli septicemia. J.Clin. Pathol. 26, 120, 1973
- 130.- CHESNEY, R.W. y KAPLAN, B.D.: Hemolytic uremic syndrome with shigellosis. J. Pediatr. 84, 312, 1974
- 131.- GREENOUGH, W.B.: Hemolytic uremic syndrome after shigellosis. N. Engl. J. Med. 293, 305, 1975
- 132.- CHU, J.Y., GLEASON, W.A. Jr. y MESTRES, H.M.: Haemolytic-uraemic syndrome in dysentery (Letter). Lancet 2, 1025, 1977

- 133.- KOSTER, F., LEVIN, J., WALKER, L., TUNG, K.S., GILMAN, R.H.,
RAHAMAN, M.M., MAJID, M.A., ISLAM, S. y WILLIAMS, R.C. Jr.: He-
molytic-uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia
and circulating immune complexes. N. Engl. J. Med. 298, 927, 1978
- 134.- RAGHUPATHY, P., DATE, A., SHASTRY, J.C.M., SUDARSANAM, A. y
JADHAV, M.: Haemolytic uraemic syndrome complicating shigella
dysentery in south indian children. Br. Med. J. 1, 1518, 1978
- 135.- RAHAMAN, M.M. y GREENOUGH, W.B. III.: Shigellosis and haemolytic
uraemic syndrome (Letter) Lancet, 1, 1051, 1978
- 136.- BAKER, N.M., MILLS, A.E., RACHMAN, I. y THOMAS, J.E.P.: Haemoly-
tic uraemic syndrome in typhoid fever. Br. Med. J. 2, 84, 1974
- 137.- PROBER, CH, G., TUNE, B. y HODER, L.; *Yersinia pseudotuberculosis*
septicemia. Am. J. Dis. Child. 133, 623, 1979
- 138.- ADELMAN, R.D., HALSTED, C.C. y SKEIKHOLISHLAMN, B.M.: Hemolytic
uremic syndrome: Associated conditions (Letter) J. Pediatr. 97,
161, 1980
- 139.- KLEIN, P.J., BULLA, M., NEWMAN, R.A., MULLER, P., UHLENBRUCK, G.,
SCHAEFER, H.E., KRUGER, G. y FISHER, R.: Thomsen-Friedenreich
antigen in haemolytic-uraemic syndrome. Lancet 2, 1025, 1977

- 140.- MOORTHY, B. y MAKKER, S.P.: Hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal sepsis. J. Pediatr. 95, 558, 1979
- 141.- BARRE, P., KAPLAN, B.S., De CHADAREVIAN, J.P. y DRUMMOND, K.N.: Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia serum C₃-Ne F, and glomerular deposits of C₃. Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 357, 1977
- 142.- SCHULMAN, P., PIEMONTE, T.C. y SINGH, B.: Acute renal failure, hemolytic anemia and mycoplasma pneumoniae. JAMA, 244, 1823, 1980
- 143.- METTLER, N.E.: Isolation of a microtabiote from patients with hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocitopenic purpura and from mites in the United-States. N. Engl. J. Med. 281, 1023, 1969
- 144.- GLASGOW, L.A. y BALDUZZI, P.: Isolation of coxsackie virus group A, tipe 4, from a patient with hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. 273, 754, 1965
- 145.- RAY, C.G. y TUCKER, V.L.: Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics, 46, 378, 1970
- 146.- AUSTIN, T.W. y RAY, C.G.: Coxsackie virus group B infection and the hemolytic uremic syndrome. J. Infect. Dis. 127, 698, 1973

- 147.- MATHIEU, H., LECLERC, F., HABIB, R. y RAYER, P.: Etude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hémolitique et urémique. Arch. Franç. Pédiatr. 26, 369, 1969
- 148.- O'REGAN, S., ROBITAILLE, P., MONGEAU, J.C. y McLAUGHLIN, B.: The hemolytic uremic syndrome associated with ECHO 22 infection. Clin. Pédiatr. (Phila) 19, 125, 1980
- 149.- SHASHATY, G.C., y ATAMER, M.A.: Hemolytic uremic syndrome associated with infections mononucleosis. Am. J. Dis. Child. 127, 720, 1974
- 150.- HERRERA GONZALEZ, I., OLIVERA HIDALGO, C., MARIN PALOMARES, M.T., LECONA DESMONT, L., GARCIA TORRES, R. y BURGOS FUENTES, V.R.: Síndrome urémico hemolítico consecutivo a un cuadro de sarampión. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 37, 1245, 1980
- 151.- SHARMAN, V.L. y GODWIN, F.J.: Hemolytic uremic syndrome following chicken-pox. Clin. Nephrol. 14, 49, 1980
- 152.- MAC GUIGGAN, M.C., OLIVER, W.J., LITTER, E.R. y CERNY, J.C.: Hemolytic urémic syndrome. J. Am. Med. Ass. 191, 787, 1965
- 153.- GUERRA, A., LORENZO y de IBARRETA, J. y TEMESIO, N.: Síndromes hemolíticos urémicos luego de vacunación triple (Difteria-pertussis-tetanos). Arch. Pédiatr. Uruguay 36, 26, 1965

- 154.- DOSIK, H. y TRICARICO, F.: Haemolytic uraemic syndrome following mumps vaccination (Letter). *Lancet* i, 247, 1970
- 155.- DUBELIER, L.D., CHADWICK, J.A. y LEDDY, J.P.: Thymic lymphoplasia associated with the hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 73, 714 1968
- 156.- KAPLAN, B.S. y DRUMMOND, K.N.: The hemolytic-uremic syndrome is a syndrome (Editorial). *N. Engl. J. Med.* 298, 964, 1978
- 157.- GAYNOR, E., BOUVIER, C. y SPAET, T.H.: Vascular lesions: Possible pathogenetic basis of the generalized schwartzman reaction. *Science* 170, 986, 1970
- 158.- MONNENS, L. y SCHRETLEN, E.: Intravascular coagulation in an infant with the hemolytic uremic syndrome. *Acta Pediatr. Scand.* 56, 436, 1967
- 159.- MONCRIEFF, M.W. y GLASGOW, E.F.: Haemolytic uraemic syndrome treated with heparin. *Br. Med. J.* 3, 188, 1970
- 160.- UTTLEY, W.S.: Serum levels of fibrin-fibrinogen degradation products in the haemolytic-uraemic syndrome. *Arch. Dis. Child.* 45, 587, 1970
- 161.- MONNENS, L., KLEYNEN, F., VAN MUNSTER, P., SCHRETLEN, E. y BONNERMAN, A.: Coagulation studies and streptokinase therapy in the haemolytic uraemic syndrome. *Helv. Paediatr. Acta* 27, 45, 1972

- 162.- MACEIRA CRUZ, B, GARCIA PEREZ, J.J., MARTIN HERRERA, A.I.,
TORRES RAMIREZ, A., GARCIA MIRANDA, J.L., ALVAREZ-ARGUELLES, H.
y HERNANDEZ NIETO, L.: Síndrome urémico-hemolítico. Sangre 25,
(5-B) 760, 1980
- 163.- KAPLAN, B.S. y KOORNHOF, H.J.: Haemolytic-uraemic syndrome: Failure to demonstrate circulating endotoxin. Lancet 2, 1424, 1969
- 164.- KATZ, J., LURIE, A., KAPLAN, B.S., KRAWITZ, S. y METZ, J.: Coagulation findings in the hemolytic-uremic syndrome of infancy: similarity to hyperacute renal allograft rejection. J. Pediatr. 78, 426, 1971
- 165.- CAMERON, J.S. y VICK, R.: Plasma-C₃ in haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 2, 975, 1973
- 166.- KAPLAN, B.S., THOMSON, P.D. y McNAB, G.M.: Serum-complement levels in the haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2, 1505, 1973
- 167.- COSSIO, P.M., LAGUENS, R.P., PANTIN, D.J., de BRACCO, M.M.,
MOLINAS, F., VOYER, L.E. y ARANA, R.M.: Persistent glomerulonephritis following the hemolytic uremic syndrome. Immunopathological and morphological studies. Clin. Exp. Immunol. 29, 361, 1977
- 168.- HAMMAR, S.P., BLOOMER, H.A. y McCLOSKEY, D.: Adult hemolytic uremic syndrome with renal arteriolar deposition of IgM and C₃. Am. J. Clin. Pathol. 70, 434, 1978

- 169.- CERRILLI, G.J., NELSEN, C. y DORFMANN, L.: Renal homotransplantation in infants and children with the hemolytic uremic syndrome. Surgery 71, 66, 1972
- 170.- MCCOY, R.C., ABRAMOWSKY, C.R. y KRUEGER, R.: The hemolytic uremic syndrome, with positive immunofluorescence studies. J. Pediatr. 85, 170, 1974
- 171.- Clínicopathological Conference. Hemolytic-uremic syndrome in a young woman. Am. J. Med. 60, 1005, 1976
- 172.- KIM, Y., MILLER, K. y MICHAEL, A.F.: Breakdown products of C_3 and Factor B in hemolytic-uremic syndrome. J. Lab. Clin. Med. 89, 845, 1977
- 173.- MONNENS, L., HENDRICK, G., VAN WIERINGEN, P. y VAN MUNSTER, P.: Serum-complement levels in the haemolytic uraemic syndrome. Lancet, 2, 294, 1974
- 174.- STUHLINGER, W., KOURILSKY, O., KANFER, A. y SRAER, J.D.: Haemolytic uraemic syndrome: evidence for intravascular C_3 activation. Lancet, 2, 788, 1974
- 175.- KOURILSKY, O., VANDERWALLE, A., SMITH, M.D., STUHLINGER, W., VERROUST, P.J., GONZALO, A., NEULLY, G., KANFER, A., SRAER, J.D. y MOREL-MAROGER, L.: Persistent intravascular C_3 activation after bilateral nephrectomy in patients with thrombotic microangiopathy. Clin. Nephrol. 6, 437, 1976

- 176.- GONZALO, A., SARRIAS, J. y ALSINA, J.: Activación persistente de C_3 en el síndrome urémico hemolítico. Rev. Clin. Esp. 145, 281, 1977
- 177.- CARRERAS, L., ROMERO, R., REQUESENS, C., OLIVER, A.J., CARRERA, M. CLAVO, M. y ALSINA, J.: Familial hypocomplementemic hemolytic uremic syndrome with the HLA A_3 B_7 haplotype JAMA 245, 602, 1981
- 178.- Clinicopathological Conference. A case of haemolytic uraemic syndrome. Br. Med. J. 2, 179, 1979
- 179.- GOMPERTS, E.D. y LIEBERMAN, E.: Hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr. 97, 419, 1980
- 180.- MOSCHCOWITZ, E.: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc. New York. Pathol. Soc. 24, 21, 1924
- 181.- MOSCHOWITZ, E.: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. Arch. Intern. Med. 36, 89, 1925
- 182.- BAEHR, G., KLEMPERER, P. y SCHIFRIN, A.: An acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thromboses of capillaries and arterioles. Trans. Ass. Am. Phycns. 51, 43, 1936

- 183.- ALTSCHULE, M.D.: A rare type of acute thrombocytopenic purpura:
widespread formation of platelet thrombi in capillaries. N. Engl.
J. Med. 227, 477, 1942
- 184.- TROBAUGH, F.E., MARKOWITZ, M. y DAVIDSON, C.S.: An acute febrile
illness characterized by thrombopenic purpura, hemolytic anemia
and generalized platelet thrombosis. Arch. Pathol. 41, 327, 1946
- 185.- ENGEL, G.L., SCHEINKER, I.M. y HUMPHREY, D.C.: Acute febrile
anemia and thrombocytopenic purpura with vasothromboses. Ann. Intern.
Med. 26, 919, 1947
- 186.- MUIRHEAD, E.E., CRASS, G. y HILL, J.M.: Diffuse platelet thrombosis
with thrombocytopenia and hemolytic anemia (thrombotic thrombocyto-
penic purpura). Am. J. Clin. Pathol. 18, 523, 1948
- 187.- REVILL, R.D. y WILSON, W.C.M.: Thrombotic microangiopathy. Br.
Med. J. ii, 81, 1954
- 188.- SYMMERS, W.S.C.: Thrombotic microangiopathy: histological diagno-
sis during life. Lancet i, 592, 1956
- 189.- ROBINSON, M.J., ORCHARD, N.P. y EDEN, A.R.: Thrombotic microangio-
pathic haemolytic anaemia. Arch. Dis. Child. 33, 520, 1958
- 190.- LEVINE, S. y SHEARN, M.A.: Thrombotic thrombocytopenic purpura
and systemic lupus erythematosus. Arch. Intern. Med. 113, 826,
1964

- 191.- AMOROSI, E.L. y ULTMANN, J.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Balt.)* 45, 139, 1966
- 192.- DREYFUS, B.: Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz) précédé pendant deux ans par des accidents neurologiques répétés et régressifs. Remarques sur les formes prolongées de la maladie et sur la valeur de la poikilocytose. *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.* 3, 1062, 1958
- 193.- JONES, K.S., SIM, M. y THOMAS SMITH, W.: Thrombotic microangiopathy presenting as a psychiatric problem. *Br. Med. J.* i, 1359, 1961
- 194.- CLEMENT, B., BERNARD, J., PAPIOANNOU, A., MATHE, G., HABIB, R. y DESIGNOLLE, M.: Purpura thrombotique thrombocytopénique (Maladie de Moschcowitz) chez une enfant de dix mois. *Presse Méd.* 65, 2144, 1957
- 195.- ROYER, P., HABIB, R. y MATHIEU, H.: La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant. *Sem. Hop. Paris*, 36, 572, 1960
- 196.- UMLAS, J. y KAISER, J.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura (TPP). A disease or a syndrome?. *Am. J. Med.* 49, 723, 1970
- 197.- GORE, I.: Disseminated arteriolar and capillary platelet thromboses. A morphologic study of its pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 26, 155, 1950

- 198.- ORBISON, J.L.: Morphology of thrombotic thrombocytopenic purpura with demonstration of aneurysms. Am. J. Pathol. 28, 129, 1952
- 199.- MAC WHINNEY, J.B., PACKER, J.T., MILLER, G. y GREENDYKE, R.M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. Blood 19, 181, 1962
- 200.- CUTTNER, J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. A ten-year experience. Blood 56, 302, 1980
- 201.- AHMED, F., SUMALNOP, V., SPAIN, D.M. y TOBIN, M.S.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura during penicillamine therapy. Arch. Intern. Med. 138, 1292, 1978
- 202.- NUSSBAUM, M. y DAMESHEK, W.: Transient hemolytic and thrombocytopenic episode (acute transient thrombohemolytic thrombocytopenic purpura), with probable meningococcemia. Report of a case. N. Engl. J. Med. 256, 448, 1957
- 203.- REYNOLDS, P.M., JACKSON, J.M., BRINE, J.A.S. y VIVIAN, A.B.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-remission following splenectomy. Report of a case and review of the literature. Am. J. Med. 61, 439, 1976
- 204.- BROWN, R.C., BLECHER, T.E., FRENCH, E.A. y TOGHILL, P.J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination. Br. Med. J. 2, 303, 1973

- 205.- Clinicopathological Conference. Thrombocytopenia, Hemolytic anemia and transient neurologic deficits . Am. J. Med. 68, 267, 1980
- 206.- ASTER, R.H.: Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction. Thrombotic thrombocytopenic purpura. En "Hematology". Ed. W.J. Willians, E. Bleutler, A.J. Erslev y R.W. Rundles. Second Edition pag. 1131. Mc Graw-Hill. Book Co. New York, 1972
- 207.- MANT, M., CAUCHI, M.N. y MEDLEY, G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case with possible immune etiology. Blood 40, 416, 1972
- 208.- BUKOWSKI, R.M., HEWLETT, J.S., HARRIS, J.W., HOFFMAN, G.C., BATLE, J.D. Jr., SILVERBLANTT, E. y YOUNG, I, Y.: Exchange transfusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol. 13, 219, 1976
- 209.- BAYER, S.A., THEOFILOPOULOUS, A.N., EISENBERG, R., FRIEDMAN, S.G. y GUZE, L.B.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome associated with infective endocarditis. A possible immune-complex disorder. JAMA 238, 408, 1977
- 210.- MORRISON, J. y McMILLAN, R.: Elevated platelet-associated IgG in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA 238, 1944, 1977
- 211.- RANKIN, W.E., HART, M.N. y WEISENBURGER, D.D.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a child with Alexander's disease. Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 655, 1977

- 212.- WEISENBURGER, D.D., O'CONNOR, M. y HART, M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura with C₃ vascular deposits. Report of a case. Am. J. Clin. Pathol. 67, 61, 1977
- 213.- CELADA, A. y PERRIN, L.H.: Circulating immune complexes in thrombotic thrombocytopenic purpura. (TTP) letter. Blood 52, 855, 1978
- 213 bis.- CELADA, A., LASO, F.J. y PERRIN, L.H.: Púrpura trombótica trombocitopénica ¿enfermedad por inmunocomplejos. Sangre 24, 593, 1979
- 214.- DEKKER, A., O'BRIEN, M.E. y CAMMARATA, R.J.: The association of thrombotic thrombocytopenic purpura with systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. Sci. 267, 243, 1974
- 215.- PAZ, R.A., ELIJOVICH, F., BARCAT, J.A. y SANCHEZ AVALOS, J.C.: Fatal simultaneous thrombocytopenic purpura in siblings. Br. Med. J. 4, 727, 1969
- 216.- VESCONI, S., LANGER, M., ROSSI, E., MONDONICO, P. y CAMBIOGHI, G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura during oral contraceptive treatment. Thromb. Haemostas. 40, 563, 1978
- 217.- WALLACE, D.C., LOVRIC, A., CLUBB, J.S. y CARSELDINE, D.B.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in four siblings. Am. J. Med. 58, 724, 1975

- 218.- HELLMAN, R.M., JACKSON, D.V. y BUSS, D.H.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in HLA-Identical siblings. Ann. Intern. Med. 93, 283, 1980
- 219.- WASTON, C.G. y COOPER, W.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-concomitant occurrence in husband and wife. J. Am. Med. Ass. 215, 1821, 1971
- 220.- JAFFE, E.A., NACHMAN, R.L. y MERSKEY, C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Coagulations parameters in twelve patients. Blood 42, 499, 1973
- 221.- BONE, R.C., HENRY, J.E., PETTERSON, J. y AMARE, M.: Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Med. 65, 262, 1978
- 222.- NEAME, P.B., LECHAGO, J., LING, E.T. y KOVAL, A.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with disseminated intravascular platelet aggregation. Blood 42, 805, 1973
- 223.- NEAME, P.G., HIRSH, J. y BROWMAN G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome of intravascular platelet consumption. Can. Med. J. 114, 1108, 1976
- 224.- Editorial. Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann. Intern. Med. 86, 102, 1977

- 225.- RUTKOW, I.M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and splenectomy. A current appraisal. Ann. Surg. 188, 701, 1978
- 226.- RIDOLFI, R.L. y BELL, W.R.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Medicine 60, 413, 1981
- 227.- ASTER, R.H.: TTP: New clues to the etiology of an enigmatic disease. N. Engl. J. Med. (Letter) 297, 1400, 1977
- 228.- Clinical Conference. Anemia, thrombocytopenia, proteinuria and central nervous system dysfunction. Am. J. Med. 63, 789, 1977
- 229.- BRAIN, M.C.: Microangiopathic hemolytic anemia N. Engl. J. Med. 281, 833, 1969
- 230.- ORTEGA FERNANDEZ, M.D.: Valor de los datos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1981
- 231.- REMUZZI, G., MARCHESI, D., MECCA, G., MISIANI, R., LIVIO, M., De GAETANO, G. y DONATI, M.B.: Haemolytic-uraemic syndrome: Deficiency of plasma factor (s). Regulating prostacyclin activity? Lancet ii, 871, 1978
- 232.- HENSBY, C.N., LEWIS, P.J., HILGARD, P., MUFTI, G.J., HOWS, J. y WEBSTER, J.: Prostacyclin deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet ii, 748, 1979

- 233.- REMUZZI, G., MISIANI, R., MECCA, G., De GAETANO, G. y DONATI, M.B.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. A deficiency of plasma factors regulating platelet -vessel- wall interaction. N. Engl. J. Med. 299, 311, 1978
- 234.- BYRNESS, J.J. y KHURANA, M.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N. Engl. J. Med. 297, 1386, 1977
- 235.- LIAN E.C.Y., HARKNESS, D.R., BYRNESS, J.J., WALLACH, H. y NUÑEZ, R.: Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma. Blood 53, 333, 1979
- 236.- BUKOWSKI, R.M., KING, J.W. y HEWLETT, J.S.: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 50, 413, 1977
- 237.- Editorial. Platelets, endothelium, and renal disease. Lancet , 1, 890, 1979
- 238.- WALSH, P.N.: Platelet coagulant activities and hemostasis: A hypothesis. Blood 43, 597, 1974
- 239.- WASSERSTEIN, A., HILL, G., GOLDFARB, S. y GOLDBERG, M.: Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. After viral infection. Arch. Intern. Med. 141, 685, 1981

- 240.- DACIE, J.V. y LEWIS, S.M.: Hematologia practica. Versión española J Triginer Boixeda 3rd Edition. J.A. Churchill Ltd. London.
Edicción española. Ediciones Toray. S.A. Barcelona. 1965
- 241.- CAEN, J., LARRIEU, M.J. y SAMAMA, M.,: L'Hémostase. Edit. Expansion Scientifique Francaise. Paris. 1975
- 242.- MERSKEY, C., LALEZAR, P. y JOHNSON, A.J.: A rapid, simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proced. Soc. Exp. Biol. Med.* 131, 871, 1969
- 243.- KAPLAN, B.S., KATZ, J., KRAWITZ, S. y LURIE, A.: An analysis of the results of therapy in 67 cases of the hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 78, 420, 1971
- 244.- GRIÑO, J.M., CASTELAO, A.M., POVEDA, R., CASEIRO, G. y ALSINA, G.: Síndrome hemolítico urémico asociado a antígeno Australia. *Rev. Clin. Esp.* 156, 57, 1979
- 245.- FERNANDEZ SANZ, J., GALERA, H., ARMAS, J.R., MATILLA, A. y NOGALES, P.: La biopsia renal en el síndrome urémico hemolítico de la infancia: a proposito de tres casos. *Med. Clin. (Barcelona)* 74, 48, 1980
- 246.- MONTOLIU, J., DARNELL, A., TORRAS, A., BOTEY, A. y REVERT, L.: Síndrome urémico-hemolítico del adulto. *Med. Clin. (Barcelona)* 74, 5, 1980

- 247.- POVEDA MONGE, R., MARTINEZ CASTELAO, A., GRIÑO BOIRA, J.M.,
CARRERA PLANS, M. y ALSINA ROCASALBAS, J.: Síndrome urémico hemo-
lítico del adulto. Estudio de 4 casos. Med. Clin. (Barcelona) 75,
170, 1980
- 248.- PONTICELLI, C., RIVOLTA, E., IMBASCIATI, E., ROSSI, E. y MANNUCCI.
P.M.: Hemolytic uremic syndrome in adults. Arch. Intern. Med. 140,
353, 1980
- 249.- Editorial. Haemolytic uraemic syndrome in childhood . Lancet 1,
26, 1978
- 250.- STUART, J., WINTERBORN, M.H. y WHITE, R.H.R.: Thrombolytic thera-
py in haemolytic uraemic syndrome. Br. Med. J. 3, 217, 1974
- 251.- DOLISLAGER, D. y TUNE, B.: The hemolytic uremic syndrome: spectrum
of severity and significance of prodrome. Am. J. Dis. Child 132, 55,
1978
- 252.- WHITINGTON, P.F., FRIEDMANN, A.L. y CHESNEY, R.W.: Gastrointestinal
Disease in the hemolytic-uremic syndrome. Gastroenterology 76, 728
1979
- 253.- KIRCHNER, K.A., SMITH, R.M., GOCKERMAN, J.P. y LUKE, R.G.: Heredi-
tary thrombotic thrombocytopenic purpura: Microangiopathic hemolytic
anemia, thrombocytopenia and renal insufficiency occurring in conse-
cutive generations. Nephron 30, 28, 1982

- 254.- SCHWEIGHOFER, S., PRIMACK, W.A., SLOVIS, T.L., FLEISCHMANN, L.E.,
SLOVIS, T.L. y HIGHT, D.W.: Cholelithiasis Associated with the
hemolytic-uremic Syndrome. Am. J. Dis. Child. 134, 622, 1980
- 255.- HARKER, L.A. y SLICHTER, S.J.: Platelet and fibrinogen consumption
in man. N. Engl. J. Med. 287, 999, 1972
- 256.- FOLMAN, R., ARBUS, G.S., CHURCHILL, B., GAUM, L. y HUBER, J.: Re-
currence of the hemolytic uremic syndrome in a 3 1/2 year old child
4 months after second renal transplantation. Clin. Nephrol. 10,
121, 1978
- 257.- BALE, J.F., BRASHER, C. y SIEGLER, R.L.: CNS manifestations of the
hemolytic-uremic syndrome; relationship to metabolic alterations
and prognosis. Am. J. Dis. Child. 134, 864, 1980
- 258.- CRISP, D.E., SIEGLER, R.L., BALE, J.F. y THOMPSON, J.A.: Hemorrha-
gic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr.
99, 273, 1981
- 259.- WEBSTER, J., REES, A.J., LEWIS, P.J. y HENSBY, C.N.: Prostacyclin
deficiency in haemolytic-uraemic syndrome. Br. Med. J. 28, 271,
1980
- 260.- KISKER, C.T. y RUSCH, R.A.: Absence of intravascular coagulation
in the hemolytic-uremic syndrome. Am. J. Dis. Child. 129, 223,
1975

- 261.- GILCHRIST, G.S., LIEBERMAN, E., EKERT, H., FINE, R.N. y
GRUSHKIN, C.: Heparin therapy in the haemolytic uraemic syndrome.
Lancet 1, 1123, 1969
- 262.- SANCHEZ AVALOS, J., VITACCO, M., MOLINAS, F., PEÑALVER, J. y
GIANANTONIO, C.: Coagulation studies in the hemolytic-uremic syn-
drome. J. Pediatr. 76, 538, 1970
- 263.- GERVAIS, M., RICHARDSON, J.B., CHIU, J. y DRUMMOND, K.N.: Immu-
nofluorescent and histologic findings in the hemolytic uremic
syndrome. Pediatrics 47, 352, 1971
- 264.- MALLICK, N.P. y GEARY, C.G.: Renal disease. En "Haematological
aspects of systemic disease". Ed. MCG Israels y I.W. Delamore,
pag. 264, W.B. Saunders Company Ltd. London, 1976
- 265.- SHARPSTONE, P., EVANS, R.G. y O'SHEA, M.: Hemolytic uremic syn-
drome: survival after prolonged oliguria. Arch. Dis. Child. 43,
711, 1968
- 266.- VAN STIEGMANN, G. y LILLY, J.R.: Surgical lesions of the colon
in the hemolytic uremic syndrome. Surgery 85, 357, 1979
- 267.- PEDRO PONS, A., SANS-SABAFREN, J., ROZMAN, C., RIBAS MUNDO, B. y
CISCAR, F.: Púrpura trombótica trombocitopénica. Enfermedad de
Moschcowitz, Med. Clin. (Barcelona), 12, 173, 1964

- 268.- VAZQUEZ RODRIGUEZ, J.J., ORTIZ-VAZQUEZ, J., MARTIN HERRERA, L. y POZO, J.: Púrpura trombótica trombocitopénica de Moschcowitz. Rev. Clin. Esp. 112, 147, 1969
- 269.- GONZALEZ BARON, M., ORDOÑEZ, A., GARCIA LESCUM, M.I. y NISTAL, M.: Púrpura trombótica trombocitopénica. Consideraciones etiopatogénicas a propósito de un nuevo caso. Med. Clin. (Barcelona), 61, 77, 1973
- 270.- MAESTU, R.P., FRIEYRO, J.E., MASA, C., AGUIRRE, C., GILSANZ, F., SANZ, E. y LOPEZ DE LETONA, J.M.: Purpura trombocitopénica trombótica. Consideraciones terapéuticas a propósito de un nuevo caso. Rev. Clin. Esp. 152, 147, 1979
- 271.- SHALEV, O., KARNI, A., KORNBERG, A. y BREZIS, M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Associated with bacteroides bacteremia. Arch. Intern. Med. 141, 692, 1981
- 272.- BARBERICH, F.R., CUENE, S.A., CHARD, R.K.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Three cases with platelet and fibrinogen survival studies. J. Pediatr. 84, 503, 1974
- 273.- CAGGIANO, V., CHOSNEY, B. y WAY, L.W.: Thrombotic thrombocytopenic purpura, cholangiocarcinoma, and oral contraceptives. Lancet 2, 365, 1980
- 274.- STONESIFER, L.D., BONE, R.C. y HILLER, F.CH.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in carbon monoxide poisoning. Report of a case. Arch. Intern. Med. 140, 104, 1980

- 275.- MARS, D.R.: Thrombotic thrombocytopenic purpura after a dogbite.
South. Med. J. 73, 676, 1980
- 276.- OEN, K., PETTY, R.E., SCHROEDER, M.L., BRIGGS, E.J.N. y BISHOP, A.J.:
Thrombotic thrombocytopenic purpura in a girl with systemic Lupus
erithematosus J. Rheumatology 7, 727, 1980
- 277.- RYAN, P.F.J., COOPER, I.A. y FIRKIN, B.G.: Plasmapheresis in the
treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, a report of five
cases. Med. J. Aust. 1, 69, 1979
- 278.- MORRISON, C.J., McMILLAN, R. y NEWMAN, D.: Elevated platelet-asso-
ciated IgG in thrombotic thrombocytopenic purpura.(letter.)JAMA 239,
2242, 1978
- 279.- PISCIOTTA, A.V., GARTHWAITE, T., DARIN, J. y ASTER, R.H.: Treatment
of thrombotic thrombocytopenic purpura by exchange transfusion. Am.
J. Hematol. 3, 73, 1977
- 280.- NEAME, P.B.I. y HIRSH, J.: Circulating immune complexes in thrombo-
tic thrombocytopenic purpura (TTP) (letter). Blood 51, 559, 1978
- 281.- WEISENBURGER, D.D., FRY, G.L. y HOAK, J.C.: Thrombotic thrombocy-
topenic purpura: conflicting results of in-vitro studies. Lancet 1,
99, 1980

- 282.- BERKOWITZ , L.R., DALLDORF, F.G. y BLATT, P.M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. A pathology review. JAMA 241, 1709, 1979
- 283.- GOODMAN, A., RAMOS, R., PETRELLI, M., HIRSH, S.A., BUKOWSKI, R. y HARRIS, J.W.: Gingival biopsy in thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann. Intern. Med. 89, 501, 1978
- 284.- COUCH, W.D.: Giant lymph node hyperplasia associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Clin. Pathol. 74, 340, 1980
- 285.- RIDOLFI, R.L., HUTCHINS, G.M. y BELL, W.R.: The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura. A clinico-pathologic study of 17 autopsied patients. Ann. Intern. Med. 91, 357, 1979
- 286.- COULTHARD, M.G.: An evaluation of treatment with heparin in the haemolytic-uraemic syndrome successfully treated by peritoneal dialysis. Arch. Dis. Child. 55, 393, 1980
- 287.- WALKER, B.K., BALLAS, S.K. y MARTINEZ, J.: Plasma infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Arch. Intern. Med. 140, 981, 1980
- 288.- BUDD, G.T., BUKOWSKI, R.M., LUCAS, F.V., CATO, A.E. y COCCHETO, D.M.: Prostacyclin therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura (letter) Lancet 2, 915, 1980

- 289.- BUDD, G.T., BUKOWSKI, R.M., LUCAS, F.V., COOK, L.F. y COCCHETO, D.M.: Therapeutic trial of prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura TTP. Clin. Res. 28, 728 A, 1980
- 290.- MACHIN, S.J., DEFREYN, G., CHAMONE, D.A.F. y VERMYLEN, J.: Plasma 6 - Keto - PGF₁ levels after plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura (letter) Lancet 1, 661, 1980
- 291.- KADRI, A., MOINUDDIN, M. y LEEUW, N.K.M.: Phagocytosis of blood cells by splenic macrophages in thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann. Intern. Med. 82, 799, 1975
- 292.- CUTTNER, J.: Splenectomy steroids and dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA 227, 397, 1974
- 293.- GIROMINI, M. y LAPERROUZA, C.: Prolonged survival after bilateral nephrectomy in an adult with haemolytic uraemic syndrome. Lancet ii, 169, 1969
- 294.- KAPLAN, B.S. y THOMSON, P.D.: Importance of dialysis in the hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr. 84, 613, 1974
- 295.- NISSESON, A.R., KRUMLOVSKY, F.A. y del GRECO, F.: Postpartum hemolytic uremic syndrome. Late recovery after prolonged maintenance dialysis. JAMA, 242, 173, 1979

- 296.- TROELSTRA, J.A. y VISSER, H.K.A.: Hemodialysis in the haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* i, 770, 1965
- 297.- EKBERG, M., HOLINBERG, L. y DENNEBERG, T.: Hemolytic uremic syndrome. Results of treatment with hemodialysis. *Acta Pediatr. Scand.* 66, 693, 1977
- 298.- HOORNTJE, S.J., PRINS, E.J.L., SMIT, A.J. y DONKER, A.B.J.M.: Reversal of long-standing renal insufficiency by captopril in a patient with relapsing hemolytic uremic syndrome due to an oral contraceptive. *Ann. Intern. Med.* 94, 355, 1981
- 299.- KIBEL, M.A. y BARNARD, P.J.: Treatment of a acute haemolytic-uraemic syndrome with heparin. *Lancet* ii, 259, 1964
- 300.- KUNZER, W. y AALAM, F.: Treatment of the acute haemolytic-uraemic syndrome with heparin. *Lancet* i, 1106, 1964
- 301.- RODRIGUEZ-ERDMANN, F., RUBIN, A.D. y DAMESHEK, W.: Heparin in thrombotic microangiopathy. *Lancet* i, 1033, 1966
- 302.- BRAIN, M.C., BAKER, L.R.I., MAC BRIDE, J.A., RUBENBERG, M.L. y DACIE, J.V.: Treatment of patients with microangiopathic haemolytic anaemia with heparin. *Br. J. Haematol.* 15, 603 1968
- 303.- ESPINOS, D., ESCRIBA POLO, A. y VILLEGAS, A.: Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada. Bases fisiopatológicas del mismo. *Progr. Terap. Clinica*, XXIII, 811, 1970

- 304.- LUKE, R.G., SIEGEL, R.R., TALBERT, W. y HOLLAND, N.: Heparin treatment for post-partum renal failure with microangiopathic haemolytic anaemia. *Lancet* ii, 750, 1970
- 305.- VITACCO, B.H., SANCHEZ AVALOS, J. y GIANANTONIO, C.A.: Heparin therapy in the hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 83, 271, 1973
- 306 a.- PROESMANS, W. y EECKELS, R.: Has heparin changed the prognosis of the hemolytic uremic syndrome?. *Clin. Nephrol.* 2, 169, 1974
- 306 b.- PROESMANS, W. y EECKELS, R.: Heparin and the hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 84, 142, 1974
- 307.- MOREL-MAROGER, L., KANFER, A., SOLEZ, K., SRAER, J.D. y RICHET, G.: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic anemia (hemolytic-uremic syndrome). Clinicopathological study in 20 adults. *Kidney Intern.* 15, 559, 1979
- 308.- THORSEN, C.A., ROSSI, E.C., GREEN, D. y CARONE, F.A.: The treatment of the hemolytic-uremic syndrome with inhibitors of platelet function. *Am. J. Med.* 66, 711, 1979
- 309.- BERGSTEIN, J.M., EDSON, J.R. y MICHAEL, A.F. Jr.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* i, 448, 1972

- 310.- MONNENS, L., KLEYNEN, F. y SCHRETTEN, E.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic-uraemic syndrome. Lancet 7752, 692, 1972
- 311.- WINTERBORN, M.H., WHITE, R.H.R. y STUART, J.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic uraemic syndrome. Lancet 7759, 1071, 1972
- 312.- POWELL, H.R. y EKERT, H.: Streptokinase and antithrombotic therapy in the hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr. 84, 345, 1974
- 313.- STUART, J. y WITHE, R.H.R.: Thrombolytic therapy in haemolytic uraemic syndrome. Br. Med. J. 1, 152, 1975
- 314.- ARENSEN, E.B. y AUGUST, C.S.: Preliminary report, treatment of the hemolytic-uremic syndrome with aspirin and dipyridamole. J. Pediatr. 86, 957, 1975
- 315.- O'REGAN, S., CHESNEY, R.W., MONGEAU, J.G. y ROBITAILLE, P.: Aspirin and dipyridamole therapy in the hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr. 97, 473, 1980
- 316.- UPSHAW, J.D. Jr.: Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 298, 1350, 1978
- 317.- BRANDT, P., JESPERSON, J. y GREGERSEN, G.: Postpartum haemolytic uraemic syndrome successfully treated with antithrombin III. Br. Med. J. 280, 449, 1980

- 304.- LUKE, R.G., SIEGEL, R.R., TALBERT, W. y HOLLAND, N.: Heparin treatment for post-partum renal failure with microangiopathic haemolytic anaemia. *Lancet* ii, 750, 1970
- 305.- VITACCO, B.H., SANCHEZ AVALOS, J. y GIANANTONIO, C.A.: Heparin therapy in the hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 83, 271, 1973
- 306 a.- PROESMANS, W. y EECKELS, R.: Has heparin changed the prognosis of the hemolytic uremic syndrome?. *Clin. Nephrol.* 2, 169, 1974
- 306 b.- PROESMANS, W. y EECKELS, R.: Heparin and the hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 84, 142, 1974
- 307.- MOREL-MAROGER, L., KANFER, A., SOLEZ, K., SRAER, J.D. y RICHET, G.: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic anemia (hemolytic-uremic syndrome). Clinicopathological study in 20 adults. *Kidney Intern.* 15, 559, 1979
- 308.- THORSEN, C.A., ROSSI, E.C., GREEN, D. y CARONE, F.A.: The treatment of the hemolytic-uremic syndrome with inhibitors of platelet function. *Am. J. Med.* 66, 711, 1979
- 309.- BERGSTEIN, J.M., EDSON, J.R. y MICHAEL, A.F. Jr.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* i, 448, 1972

- 310.- MONNENS, L., KLEYNEN, F. y SCHRETTEN, E.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic-uraemic syndrome. Lancet 7752, 692, 1972
- 311.- WINTERBORN, M.H., WHITE, R.H.R. y STUART, J.: Fibrinolytic treatment of the haemolytic uraemic syndrome. Lancet 7759, 1071, 1972
- 312.- POWELL, H.R. y EKERT, H.: Streptokinase and antithrombotic therapy in the hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr. 84, 345, 1974
- 313.- STUART, J. y WITHE, R.H.R.: Thrombolytic therapy in haemolytic uraemic syndrome. Br. Med. J. 1, 152, 1975
- 314.- ARENSON, E.B. y AUGUST, C.S.: Preliminary report, treatment of the hemolytic-uremic syndrome with aspirin and dipyridamole. J. Pediatr. 86, 957, 1975
- 315.- O'REGAN, S., CHESNEY, R.W., MONGEAU, J.G. y ROBITAILLE, P.: Aspirin and dipyridamole therapy in the hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatr. 97, 473, 1980
- 316.- UPSHAW, J.D. Jr.: Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 298, 1350, 1978
- 317.- BRANDT, P., JESPERSON, J. y GREGERSEN, G.: Postpartum haemolytic uraemic syndrome successfully treated with antithrombin III. Br. Med. J. 280, 449, 1980

- 318.- BRANDT, P., JESPERSEN, J. y GREGERSEN, G.: Postpartum haemolytic-
uraemic syndrome successfully treated with antithrombin III. *Nephron*
27, 15,, 1981
- 319.- BRANDT, P. y STENBJERG, S.: Subcutaneous heparin for thrombosis
in pregnant women with hereditary antithrombin deficiency *Lancet* i,
100, 1979
- 320.- CARRERAS, L, ROMERO, R., REQUESENS, C., ANDRES, E., SARMIENTO, J.
y ALSINA, J.: Microangiopatía trombotica protrasplante renal. *Rev.*
Soc. Esp. Dial. Trasp. 2, 59, 1980
- 321.- DI BARTOLOMEO, A. y PARKER, D.L.: Transplantation in the hemoly-
tic-uremic syndrome. *Urology* 6, 71, 1975
- 322.- DRUKKER, A., WINTERBORN, M., BENNET, B., CHURG, J., SPITZER, A. y
GREIFER, I.: Recurrent hemolytic uremic syndrome a case report.
Clin. Nephrol. 4, 68, 1975
- 323.- AMOROSI, E.L. y KARPATKIN, S.: Antiplatelet treatment of thrombotic
thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 86, 102, 1977
- 324.- ROSSI, E.C. , del GRECO, F., KWANN, H.C. y LERMAN, B.B.: Hemodia-
lysis- exchange transfusion for treatment of thrombotic thrombocyto-
penic purpura. *JAMA* 244, 1466, 1980

- 325.- TAUB, R.N., RODRIGUEZ ERDMANN, F. y DAMESHEK, W.: Intravascular coagulation, the Schwartzman reaction and the pathogenesis of TTP. Blood 24, 775, 1964
- 326.- ALLAMBY, K.D., HUNTSMAN, R.G. y SACKER, L.S.: Thrombotic microangiopathy. Recovery of a case after heparin and magnesium therapy. Lancet i, 237, 1966
- 327.- BARKE, H.A. Jr. y HARTMAN, R.C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: two patients with remission associated with use of use of large amounts of steroids. Arch. Intern. Med. 103, 105, 1959
- 328.- GOLDENFARB, P.B. y FINCH, S.C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: A ten year survey. JAMA 226, 644, 1973
- 329.- ROSSI, E.C., REDONDO, D. y BORGES, W.H.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Survival following treatment with aspirin, dipyridamole and prednisone. JAMA 228, 1141, 1974
- 330.- ZACHARSKI, L.R., LUSTED, D. y GLICK, J.L.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a previously splenectomized patient. Am. J. Med. 60, 1061, 1976
- 331.- GIROMINI, M., BOUVIER, C.A., DAMI, R., DENIJOT, M. y JEANNET, M.: Effects of dipyridamole and aspirin in thrombotic microangiopathy. Br. Med. J. 1, 545, 1972

- 332.- AMIR, J. y KRAUSS, S.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with antiplatelet drugs. Blood 42, 27, 1973
- 333.- WOODRUFF, R.K. y CASTALDI, P.A.: Treatment of TTP with high-dose dipyridamole. (letters) Blood 52, 856, 1978
- 334.- BIRGENS, H., ERNEST, P. y HANSON, M.S.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Treatment with a combination of antiplatelet drugs. Acta Med. Scand. 205, 437, 1979
- 335.- DIDISHEIM, P. y FUSTER, V.: Actions and clinical status of platelet-suppressive agents. Semin. Hematol. 15,55, 1978
- 336.- BUKOWSKI, R.M., HEWLETT, J.S., REINER, R.R., GROFFE, C.W., WEICK, J.K. y LIVINGSTON, R.B.: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura. An overview. Semin. Thromb. Hemost. 7, 1, 1981
- 337.- MYERS, T.J.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with combined exchange plasmapheresis and antiplatelet agents. Sem. Thromb. Hemost. 7, 37, 1981
- 338.- LIAN, E.C.Y. y SAVARAJ, N.: Effects of platelet inhibitors on the platelet aggregation induced by plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 58, 354, 1981
- 339.- McLEOD, B.C., KENNETH, K.W. y WILLIAN, H.K.: Plasmapheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura. Arch. Intern. Med. 140, 1059 1980

- 340.- OKUNO, T. y KOSOVA, L.: Plasmapheresis for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) Transfusion 19, 342, 1979
- 341.- MYERS, T.J., WAKEM, C.J., BALL, E.D. y TREMONT, S.J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents. Ann. Intern. Med. 92, 149, 1980
- 342.- ROSSI, E.C. y del GRECO, F.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with hemodialysis and exchange transfusion. N. Engl. J. Med. 298, 972, 1978
- 343.- Editorial. Plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Lancet 1, 1065, 1979
- 344.- TAFT, E.G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma exchange. Blood 54, 842, 1979
- 345.- ANSELL, J., BEASER, R.S. y PECHET, L.: Thrombotic thrombocytopenic purpura fails to respond to fresh frozen plasma infusion. Ann. Intern. Med. 89, 647, 1978
- 346.- ANSELL, J.E., SLEPCHUK, N.I. y PECHET, L.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 54, 959, 1979
- 347.- REMUZZI, G., ROSSI, E.C., MISIANI, R., MARCHESI, D., MECCA, G. de GAETANO D. y DONATI, M.B.: Prostacyclin and thrombotic microangiopathy. Semin. Thromb. Hemos. 6, 391, 1980

- 348.- ANTMAN, K.H., SHARIN, A.T., MAYER, R.J., HARGREAVES, H.K. y
CANELLOS, G.P.: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a
review. *Medicine (Baltimore)* 58, 377, 1979
- 349.- Mc KAY, D.G.: Disseminated intravascular coagulation and inter-
mediary mechanism of disease. Hoeber Medical Division. Harper. Row
Publishers. New York, 1965
- 350.- BRAIN, M.C., AZZOPARDI, J.G., BAKER, L.R.I., PINEO, G.F., ROBERTS,
P.D. y DACIE, J.V.: Microangiopathic haemolytic anaemia and mucin-
forming adenocarcinoma. *Br. J. Haematol.* 18, 183, 1970
- 351.- ZIMMERMAN, S.E., SMITH, F.P., PHILLIPS, T.M., COFFTEY, R.J. y
SCHEIN, P.S.: Gastric carcinoma and thrombotic thrombocytopenic
purpura: association with plasma immune complex concentrations.
Br. Med. J. 284, 1432, 1982
- 352.- CECERE, F.A., YOSHINOYA, S. y POPE, R.M.: Fatal thrombotic throm-
bocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 24, 550, 1981
- 353.- BRANDSLUND, I. y PETERSEN, P.H.: Haemolytic uraemic syndrome and
reticuloendothelial system. *Lancet* 1, 103, 1980
- 354.- ROSNER, F. y RUBENBERG, M.L.: Erythrocyte fragmentation in
consumption coagulopathy. *N. Engl. J. Med.* 280, 219, 1969

- 355.- WARDLE, E.N.: Unusual haemolytic-uraemic syndrome Br. Med. J. 2, 937, 1979
- 356.- GAVRAS, H., BROWN, W.C.B., BROWN, J.J., LEVER, A.F., LINTON, A.L., MAC ADAM, R.F., Mc NICHOL, G.P., ROBERTSON, J.I.S. y WARDROP, C.: Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension. Circ. Res. 28, 127, 1971
- 357.- VIVES-CORRONS, J.L.: El componente hemolítico en la anemia del paciente renal. Sangre 25 (5-B) 676, 1980
- 358.- SHAW, A. y SCHOLES MURIEL, C.: Reticulocytosis in renal failure. Lancet, 1, 494, 1967
- 359.- ROCHA, E., SANCHEZ IBARROLA, A., ARRIZABALAGA, B., PARAMO, J.A. y PURROY, A.: Alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis en la insuficiencia renal. Sangre 25 (5-B) 739, 1980
- 360.- LUX, S.E. y GLADER, B.E.: Disorders of the red cell membrane. En "Hematology of infancy and childhood". Ed. D.G. Nathan y F.A. OSKI 2^a. Ed. Capter 16, pag. 456, W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1981
- 361.- ZARKOWSKY, H.S., MOHANDAS, N., SPEAKER, C.B. y SHOHET, S.B.: A congenital haemolytic anaemia with thermal sensitivity of the erythrocyte membrane. Br. J. Haematol. 29, 537, 1975

- 362.- BERGA, L.: Comunicación personal
- 363.- PALEK, J. y LIU, S.CH.: Alterations of spectrin assembly in the red cell membrane: functional consequences . Scand. J. Clin. Invest. 41 suppl. 156, 1981
- 364.- LIU, S.CH. y PALEK, J.: Spectrin tetramer-dimer equilibrium and the stability of erythrocyte membrane skeletons. Nature 285, 586, 1980
- 365.- COOPER, R.A.: Anemia with spur-cell. A red cell defect acquired in serum and modified in the circulation. J. Clin. Invest. 48, 1820, 1969
- 366.- SILBER, R.: Acanthocytes, spurs, burrs and membranes. Blood 34, 111, 1969
- 367.- COOPER, R.A.: The pathogenesis of burr-cells in uraemia. J. Clin. Invest. 49, 222, 1970
- 368.- BESSIS, M.: Reinterpretation des frotis sanguins. Ed. Masson Springer, Paris, 1976
- 369.- Mc BRIDE, J.A. y JACOB, H.S.: Abnormal kinetics of red cell membrane cholesterol in acanthocytes: studies in genetic and experimental abetalipoproteinaemia and in spur cell anaemia. Br. J. Haematol. 18, 383, 1970

- 370.- SHARP, A.A.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br. Med. Bull. 33, 265, 1977
- 371.- HIRSH, J. y BRAIN, E.A.: Fibrinolysis en "Hemostasis-thrombosis." Ed. Churchill Livingstone. Chapter 9, pag. 74. Longman Inc. New York, 1979
- 372.- JONES, R.T.: Normal values for some biochemical constituents in rabbits. Lab. Animals 9, 143, 1975
- 373.- WING, D.A., YAMADA, T., HAWLEY, H.B. y PETTIT, G.W.: Model for disseminated intravascular coagulation: bacterial sepsis in rhesus monkeys. J. Lab. Clin. Med. 92, 239, 1978
- 374.- MORRISON, D.C. y COCHRANE, C.G.: Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). J. Exp. Med. 140, 797, 1974
- 375.- VASSALI, P. y Mc CLUSKEY, R.T.: Editorial. The coagulation process and glomerular disease. Am. J. Med. 39, 179, 1965
- 376.- HABIB, R., COURTECUISE, V., LECLERC, F., MATHIEU, H. y ROYER, P.: Etude anatomo-patologique de 35 observations de syndrome hemolytique et uremique de l'enfant. Arch. Franc. Pediatr. 26, 391, 1969

CLAVE DE ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS.

CLAVE DE ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS

ADP	Adenosindifosfato
ATP	Adenosintrifosfato
Cl ⁻	Cloro plasmático (en mEq/l)
CO ₃ H ⁻	Bicarbonato plasmático (en mEq/l)
Cr51	Hematies marcados con Cromo 51
DOCA	Acetato de desoxicorticosterona
Hb	Hemoglobina (en gr %)
I RC	Insuficiencia renal crónica
K ⁺	Potasio plasmático (en mEq/l)
LDH	Lacticodehidrogenasa sérica (en mU/ml)
LED	Lupus eritematoso diseminado
Na ⁺	Sodio plasmático (en mEq/l)
PDF	Productos de degradación del fibrinógeno (en µg/ml)
PGI ₂	Prostaglandina
PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
SUH	Síndrome urémico hemolítico
SRE	Sistema reticulo endotelial
SSF	Suero salino fisiológico
T 1/2	Tiempo medio que tardan los hematies marcados con Cr51 en desaparecer del plasma.
VH	Valor hematocrito (en %).

